

## Зміст

## Contents

МЕДИЧНІ НАУКИ		
Експериментальна медицина і морфологія		
<b>Бєлікова О. І., Данильченко С. І.</b> Вплив поєданого застосування інгібітора NF-κb та мелатоніну на вільнорадикальні процеси в організмі щурів в умовах цілодобового освітлення та вуглеводно-ліпідної дієти	7	<b>Belikova O. I., Danilchenko S. I.</b> Influence of NF-Kb Inhibitor and Melatonin Combined Application on Free-Radical Processes in Rats Exposed to Round-the-Clock Lighting and Carbohydrate-Lipid Diet
<b>Дубовик О. С., Мішина М. М.</b> Вплив світлодіодного випромінювання синього та червоного спектрів на імунцитокіновий стан при гнійно-запальних процесах (експериментальне дослідження)	13	<b>Dubovyk O. S., Mishyna M. M.</b> Effect of Blue and Red Spectrum Led Irradiation on Immunocytokine State at Purulent-Inflammatory Processes (Experimental Research)
<b>Кузьміна І. Ю., Жуликова М. В., Божок Г. А.</b> Влияние общего охлаждения на морфометрические показатели яичников и бурой жировой ткани у крыс в эксперименте	20	<b>Kuzmina I. Yu., Zhulikova M. V., Bozhok G. A.</b> Influence of General Cooling on Morphometric Indicators of Ovarians and Brown Fatty Tissue in Rats in Experiment
<b>Ошурко А. П., Олійник І. Ю.</b> Морфогенез верхньої щелепи та прилеглих структур щелепно-лицевої ділянки в передплідів людини 7-9 тижнів внутрішньоутробного розвитку	26	<b>Oshurko A. P., Oliinyk I. Yu.</b> Morphogenesis of the Upper Jaw and the Adjacent Structures of the Maxillofacial Region in Human Pre-Fetuses Aged 7-9 Weeks of the Intrauterine Growth
<b>Ткаченко А. С., Гопкалов В. Г.</b> Динаміка вмісту фракталкіну у сироватці крові щурів при експериментальному гастроентероколіті	36	<b>Tkachenko A., Gopkalov V.</b> Dynamics of the Blood Serum Fractalkine Content in Experimental Gastroenterocolitis
<b>Хмара Т. В., Ризничук М. О., Комшук Т. С.</b> Використання методу 3D реконструювання для вивчення пренатального морфогенезу шлуночкової системи головного мозку	40	<b>Khmara T. V., Ryznychuk M. O., Komshuk T. S.</b> Implementation of 3D Reconstruction Method in the Study of Prenatal Morphogenesis of Brain Ventricular System
Клінічна медицина		
<b>Авраменко А. А.</b> Влияние становления менструального цикла на активацию хронического неатрофического гастрита у женщин в подростковом возрасте	46	<b>Avramenko A. A.</b> The Influence of Menstrual Cycle Developing on the Chronic Nonatrophic Gastritis Activation in Women of Adolescent Age
<b>Бабак О. Я., Зайцева М. М.</b> Дистрибуція генотипів поліморфізму A1166C гена рецептора ангіотензину II першого типу у хворих на артеріальну гіпертензію у поєднанні з неалкогольною жировою хворобою печінки	50	<b>Babak O., Zaitseva M.</b> The Distribution of Genotypes of Polymorphism A1166C of the First Type of Angiotensin II Receptor Gene in Patients with Arterial Hypertension in Combination with Non-Alcohol Fatty Liver Disease
<b>Бойко В. В., Ріга А. С.</b> Емпірична антибактеріальна терапія ускладнених внутрішньочеревних інфекцій	54	<b>Boyko V. V., Riga A. S.</b> Empirical Antibacterial Therapy of Complicated Intra-Abdominal Infections
<b>Гутарєва Н. В., Гутарєв В. В.</b> Фізична реабілітація літніх підопічних психоневрологічного інтернату з переломом шийки стегна без ускладнень	59	<b>Gutareva N. V., Gutarev V. V.</b> Physical Rehabilitation of Psychoneurological Assylum Elderly Patients with Femoral Neck Fracture without Complications

<b>Іванкова А. В., Іванова Є. І.</b> Стан функції нирок у хворих на гіпертонічну хворобу з різними формами екстрасистоїї	64	<b>Ivankova A., Ivanova E.</b> Nursing Function Condition in Patients with Hypertonic Disease Including Different Forms of Extrasistoly
<b>Іванченко С. В.</b> Сироваткові рівні хемерину і несфатину-1 та особливості клінічної характеристики хворих з гіпертонічною хворобою та ожирінням	68	<b>Ivanchenko S. V.</b> Serum Chemerin and Nesfatin-1 Levels and Peculiarities of Clinical Characteristics in Patients with Hypertension and Obesity
<b>Криштафор А. А., Усенко Л. В., Тютюнник А. Г., Криштафор Д. А., Передерій М. Н.</b> Ефективність применения реамберина с целью коррекции когнитивных функции в остром периоде политравмы	75	<b>Krishtafor A. A., Usenko L. V., Tyutyunnyk A. G., Krishtafor D. A., Perederiy M. M.</b> The Reamberin's Usage Effectiveness with the Purpose of Cognitive Functions' Correction in the Acute Period of Polytrauma
<b>Лавріненко А. С.</b> Ультразвукова діагностика пошкоджень кишки та брижі при закритій травмі живота	82	<b>Lavrinenko A. S.</b> Ultrasound Diagnosis of Intestine and Mesentery Damage with Blunt Abdominal Trauma
<b>Максим'юк В. В., Тарабанчук В. В., Баранецький Ф. І.</b> Лікувальна тактика у хворих на вогнищевий інфікований панкреонекроз	87	<b>Maksymiuk V. V., Tarabanchuk V. V., Baranetskiy F. I.</b> Treatment Tactic in Patients with Local Infected Pancreonecrosis
<b>Меленевиц А. Я.</b> Прогностичний потенціал фенотипування хворих на хронічне обструктивне захворювання легень професійної етіології у поєднанні з гіпертонічною хворобою	91	<b>Melenevych A. Ya.</b> Prognostic Potential of Phenotyping of Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease of Occupational Etiology in Combination with Hypertension
<b>Онщенко А. І.</b> Діагностичне значення вмісту інтерлейкіну-12 у крові хворих на хронічний поліпозний риносинусит	98	<b>Onishchenko A.</b> Diagnostic Significance of Interleukin-12 in Blood of Patients with Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps
<b>Песоцкая Л. А., Гетман М. Г., Симонова Т. А., Евстигнеев И. В., Замотаева Т. В.</b> Оценка функционального состояния больных железодефицитной анемией по данным стандартных инструментальных методов и кирлианографии	102	<b>Pesotskala L. A., Hetman M. G., Simonova T. A., Yevstigneev I. V., Zamotayev T. V.</b> Evaluation of the Functional State of Patients with Iron-Deficit Anemia by the Data of Standard Instrumental Methods and Kirlianography
<b>Ризничук М. О., Крецу Т. М., Дмитрук В. П., Костів М. І.</b> Особливості перебігу гіпоталамічного синдрому в підлітків Північної Буковини	107	<b>Ryznychuk M. O., Krets T. M., Dmytruk V. P., Kostiv M. I.</b> Peculiarities of the Hypothalamic Syndrome Dynamics in Adolescents of Northern Bukovyna
<b>Романова В. О., Серкова В. К., Кузьміна Н. В.</b> Вплив терапії на клінічний стан і функцію ендотелію у хворих на ішемічну хворобу серця	111	<b>Romanova V. O., Serkova V. K., Kuzminova N. V.</b> Effect of Therapy on Clinical State and Endothelial Function in Patients with Coronary Artery Disease
<b>Стаханов К. О.</b> Організація медико-психологічного гендерно-специфічного сімейноцентрованого супроводу для пацієнтів з постшизофренічною депресією	115	<b>Stakhanov K. O.</b> Organization of Medical and Psychological Gender-Special Family Certified Support for Patients with Post-Chisofenic Depression

<b>Шевченко Т. І., Сорокіна С. І., Кудря І. П., Шапошник О. А.</b> Вплив лікування левокарнітином на перебіг стабільної ішемічної хвороби серця у пацієнтів з неалкогольною жировою хворобою печінки та ожирінням	121	<b>Shevchenko T. I., Sorokina S. I., Kudrya I. P., Shaposhnyk O. A.</b> Influence of Levocarnitin Treatment during a Stable Ischemic Heart Disease in Patients with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease and Obesity
<b>Соціальна медицина та організація охорони здоров'я</b>		
<b>Осипенко Т. С., Аль-Нагаш М. М.</b> Современное состояние организации дерматологической и косметологической помощи больным акне	127	<b>Osipenko T., Al-Nagash M.</b> Specifics of Modern Dermatological and Cosmetological Assistance Organization to Patient with Acne
<b>Стоматологія</b>		
<b>Куредова В. Д., Стасюк А. А., Выженко Е. Е.</b> Морфологические и денситометрические изменения височнонижнечелюстного сустава у пациентов с зубочелюстными аномалиями	132	<b>Kuroedova V., Stasyuk A., Vizhenko E.</b> Morphological and Densitometric Changes in the Temporally Mandibular Joint in Patients with Pulmonary Anomalies
<b>Моделювання в медицині</b>		
<b>Артемов А. В., Бурячковский Э. С.</b> Принцип расчёта максимальной продолжительности жизни	137	<b>Artemov A. V., Buryachkovsky E. S.</b> The Principle of Maximum Life Length Calculation
<b>Огляди літератури</b>		
<b>Гутарева Н. В., Яковенко В. Г., Гутарев В. В., Яблочанская Э. Е.</b> Железодифицитная анемия: базисные диагностические, лечебные и профилактические подходы	142	<b>Gutareva N. V., Yakovenko V. G., Gutarev V. V., Yablochanskaia E. E.</b> Iron Deficiency Anemia: Basic Diagnostic, Therapeutic and Prophylactic Approaches
<b>БІОЛОГІЧНІ НАУКИ</b>		
<b>Абрат О. Б., Дідух Ю. О.</b> Вплив обмеження дріжджів у харчовому раціоні дрозофіл на патологічні зміни у їх тілі за умов надлишкового споживання крохмалю на основі амілози	148	<b>Abrat O. B., Didukh J. O.</b> Influence of Dietary Yeast Restriction on Pathological Changes in the Body of the Fruit Fly under High Consumption of Amylose Starch
<b>Валішкевич Б. В.</b> Участь сигнального шляху TOR в регуляції метаболізму <i>Saccharomyces Cerevisiae</i> за обмеження вуглеводів	155	<b>Valiskhevich B. V.</b> Participation of the TOR Signal Routing in Regulation of <i>Saccharomyces Cerevisiae</i> Metabolism for the Limitation of Carbons
<b>Єна М. С.</b> Вплив комбінацій похідного піролу MI-1 з преднізолоном на морфо-функціональний стан сліпої кишки щурів при виразковому коліті	161	<b>Yena M. S.</b> Influence of Pyrrole Derivatives MI-1 Combinations with Prednisolone on State Morpho-Functional Caecum of Rats with Ulcerative Colitis
<b>Загайкан Ю. В., Спринь О. Б.</b> Особливості сенсорного реагування та показників пам'яті в умовах слухової депривації	165	<b>Zagaykan J. V., Sprin A. B.</b> Characteristics of Sensory and Memory Response in Conditions of Auditory Deprivation
<b>Івчук В. В., Левіна О. В., Ковальчук Т. А.</b> Монокультури та асоціації мікроорганізмів при хронічному обструктивному захворюванні легень професійної етіології	171	<b>Ivchuk V. V., Levina E. V., Kovalchuk T. A.</b> Monoculture and Microorganisms' Associations at Chronic Obstructive Disease of Lungs in Professional Etiology
<b>Лановенко О. Г.</b> Динаміка поширеності вроджених вад розвитку в регіонах України та їх структура в Херсонській області	175	<b>Lanovenko Elena</b> Dynamics of Congenital Development Disorders Prevalence in Ukrainian Regions and their Structure in Kherson Region

<b>Лилик М.П., Головчак М.В., Шмігель Г.В., Байляк М.М.</b> Вплив альфа-кетоглутарату на стійкість <i>Drosophila melanogaster</i> до різних токсикантів	180	<b>Lylyk M. P., Golovchak M. V., Shmihel H. V., Bayliak M. M.</b> Influence Of Alpha-Ketoglutarate On <i>Drosophila melanogaster</i> Resistance To Different Toxicants
<b>Максименко О. С., Шкуропат А. В., Гасюк О. М.</b> Біологічна дія еритропоєтину у різних концентраціях на культуру клітин	185	<b>Maksymenko O., Shkuropat A., Hasiuk O.</b> Biological Effect of Erythropoetine in Different Concentrations on the Cell Culture
<b>Слівінська О. М.</b> Вплив цитрату цинку на антиоксидантний захист у печінці та підшлунковій залозі щурів за експериментального діабету	189	<b>Slivinska O. M.</b> Zinc Citrate Influence on Antioxidant Defence in Rats' Liver and Pancreatic Gland during Experimentally Diabetes
<b>Хоменко І. В., Бумейстер В. І.</b> Вплив клітинної дегідратації легкого та важкого ступенів на гістохімічні зміни паренхіми щитоподібної залози щурів	194	<b>Khomenko I. V., Boomeister V. I.</b> Influence of Mild and Severe Cellular Dehydration on Histochemical Changes in the Thyroid Parenchyma of Rats
<b>Чернявская Е. А., Бабійчук В. Г.</b> Особенности структурной организации миокарда старых крыс с моделью алиментарного ожирения на фоне введения криоконсервированных ядросодержащих клеток кордовой крови	199	<b>Chernyavskaya E. A., Babijchuk V. G.</b> Peculiarities of Structural Organization of Myocardium in Old Rats with Simulated Alimentary Obesity at the Background of Cryopreserved Cord Blood Nucleated Cell Administration
<b>ФІЗИЧНЕ ВИХОВАННЯ І СПОРТ</b>		
<b>Рекреація, фізична реабілітація та адаптивна фізична культура</b>		
<b>Бугаевский К. А.</b> Применение популяционно-центрического метода соматотипирования у студенток медицинского вуза юношеского возраста	205	<b>Bugaevsky K. A.</b> Population-Centric Method of Somatotyping Application among Female Students of the Medical Universities
<b>Буховець Б. О., Романчук О. П.</b> Динаміка показників фізичного розвитку дітей хворих на ДЦП при застосуванні методу Бобат у курсі фізичної терапії	210	<b>Bukhovets B. O., Romanchuk O. P.</b> Dynamics of Physical Development Indicators in Children with Cerebral Palsy using Bobat Method in the Course of Physical Therapy
<b>Lysenko Y., Mytckan B., Vypasnyak I., Popel' S.</b> Skuteczność Miejscowej Krioterapii w Leczeniu Pacjentów z Mięśniowo - Powięziowym Zespołem Bólowym	216	<b>Lysenko Yu. A., Mytckan B. M., Vypasnyak I. P., Popel S. L.</b> Cryotherapy Efficiency of Myofascial Pain Syndrome in the Rehabilitation Program of Patients with Scattered Sclerosis
<b>Яготін Р. С., Дегтяренко Т. В., Босенко А. І.</b> Комплексна діагностика стану психосоматичного здоров'я студентів ВНЗ	223	<b>Iagotin R., Dehtiarenko T., Bosenko A.</b> Complex Examination of University Students' Psychosomatic Health
<b>Підготовка кадрів з галузі фізичного виховання, спорту, здоров'я людини</b>		
<b>Мусхаріна Ю. Ю., Гутарєва Н. В., Дьяченко І. Д.</b> Обґрунтування основних напрямків оздоровчої діяльності вчителя фізичної культури	228	<b>Muskharina Yu., Gutareva N., Dyachenko I.</b> Basic Directions of Rehabilitation Work of a Physical Training Teacher

DOI: 10.26693/jmbs02.04.007

УДК 616–008.9:577.1–092.9

Бєлікова О. І.<sup>1</sup>, Данильченко С. І.<sup>2</sup>

### ВПЛИВ ПОЄДНАНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ІНГІБІТОРА NF-κB ТА МЕЛАТОНІНУ НА ВІЛЬНОРАДИКАЛЬНІ ПРОЦЕСИ В ОРГАНІЗМІ ЩУРІВ В УМОВАХ ЦІЛОДОБОВОГО ОСВІТЛЕННЯ ТА ВУГЛЕВОДНО-ЛІПІДНОЇ ДІЄТИ

<sup>1</sup>Миколаївський національний університет імені В.О. Сухомлинського

<sup>2</sup>Чорноморський національний університет імені Петра Могили, Миколаїв

laboratoriyankb@ukr.net

У експерименті на 35 білих щурах досліджено поєднану дію екзогенного мелатоніну та інгібітора ядерного чинника κB (NF-κB) амонію піролідіндітіокарбамату (PDTC) на вільнорадикальні процеси в організмі щурів (крові, печінці, скелетних м'язах) при відтворенні вуглеводно-ліпідної моделі синдрому інсулінорезистентності в умовах гіпопінеалізму, індукованого цілодобовим освітленням. Поєднане застосування мелатоніну та PDTC в умовах експерименту значно зменшує у крові концентрацію вторинних продуктів пероксидного окиснення ліпідів – ТБК-активних сполук, ніж це відбувається при ізольованому призначенні названих агентів. При цьому у більшій мірі зменшується утворення активних форм нітрогену та пероксидне окиснення ліпідів в тканинах печінки при збільшенні антиоксидантного потенціалу, обмежується продукція супероксидного аніон-радикала (у печінці та м'язах стегна), ніж це відбувається при ізольованому призначенні мелатоніну та PDTC.

**Ключові слова:** синдром інсулінорезистентності, гіпопінеалізм, ядерний чинник κB, вільнорадикальне окиснення, активні форми кисню та нітрогену, кров, інсулін-чутливі органи.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Робота є фрагментом НДР «Вплив біологічно активних речовин епіфізу на морфофункціональний стан вісцеральних систем організму тварин», № державної реєстрації 0112U002854.

**Вступ.** Механізми синдрому інсулінорезистентності (IP), або метаболічного синдрому, реалізуються через комплексні порушення великого числа біохімічних і фізіологічних процесів в організмі: дисліпопротеїнемію, гіперстимуляція β-клітин підшлункової залози і гіперінсулінемію, заміщення вуглеводного обміну на жировий, розростання жирової тканини, надмірну концентрацію низки сигнальних молекул жирової тканини, системну запальну відповідь тощо [5]. Дослідження останніх років доводять, що більшість з цих реакцій пов'язано з активацією ядерного чинника κB (NF-κB) [1,6].

Мелатонін, як ендогенний, так і екзогенний, протидіє розвитку IP, коригує обмін речовин, забезпечує баланс секреції інсуліну, не допускаючи гіперфункції підшлункової залози і фосфорилуючи інсулінові рецептори, дезактивує активні форми кисню та нітрогену, в тому числі отримані в результаті метаболізму атерогенних фракцій ліпопротеїнів [5,9]. Останнім часом з'являються дані щодо позитивної дії мелатоніну при вживанні цього гормону хворими з синдромом IP [5].

Нещодавно встановлено, що пригнічення ядерної транслокації NF-κB в умовах експериментального метаболічного синдрому супроводжується підвищенням антиоксидантної дії деяких біологічно активних сполук (наприклад, L-аргініну) [3].

Примітно, що під час світлової фази у клітинах епіфізу постійно збільшується кількість NF-κB, у темряві відмічається зворотна реакція [10]. На цій підставі можна припустити зв'язок гіпопінеалізму та надмірної активації NF-κB.

Проте ефективність поєднаного застосування мелатоніну та інгібітора NF-κB раніше не досліджувалася.

**Метою роботи** стала оцінка поєднаної дії екзогенного мелатоніну та інгібітора NF-κB на вільнорадикальні процеси в організмі щурів (крові, печінці, скелетних м'язах) при відтворенні вуглеводно-ліпідного моделі синдрому IP в умовах гіпопінеалізму, індукованого цілодобовим освітленням.

**Матеріали та методи дослідження.** Дослідження були проведені на 35 білих щурах-самцях лінії Вістар масою 215-255 г у 5-ти серіях дослідів: у першій необхідні показники вивчали у інтактних тварин (контрольна серія), у другій – після моделювання синдрому IP, у третій і четвертій – протягом відтворення останнього вводили, відповідно, екзогенний мелатонін та амонію піролідиндітіокарбамат (PDTC – ammonium pyrrolidinedithiocarbamate), у п'ятій – наведені сполуки призначалися разом.

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

Для моделювання синдрому IP щурам протягом двох місяців призначали вуглеводно-ліпідну дієту (ВЛД), що складається з 20% водного розчину фруктози для пиття і раціону харчування, який містить наступні складові: рафінована пшенична мука – 45%, сухе знежирене коров'яче молоко – 20 %, крохмаль – 10%, столовий маргарин (зі складом жирів 72-82%) – 20%, переокиснена соняшникова олія – 4%, натрію хлорид – 1% [6]. Крім того, тварин, починаючи з 30 доби експерименту, піддавали цілодобовому освітленню інтенсивністю 1500 лк протягом наступних 30 днів.

Мелатонін (виробництво "Sigma-Aldrich, Inc.", США) вводили у вигляді водного розчину інтрагастралью за допомогою спеціального зонду в дозі 0,3 мг/кг маси тіла на добу щодня протягом останніх 30 діб експерименту. PDTC (виробництво "Sigma-Aldrich, Inc.", США) призначали у дозі 76 мг/кг 3 рази на тиждень [13], починаючи з 30 доби експерименту.

Концентрацію мелатоніну в сироватці крові визначали імуноферментним методом (Rat Melatonin ELISA Kit, Wuhan EIAab Sci CO., Китай). Рівень перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) в крові і печінки оцінювали за утворенням у реакції тіобарбітурової кислоти (ТБК) з ТБК-активними продуктами забарвленого триметінового комплексу до і

після 1,5-годинної інкубації. Активність антиоксидантної (АО) системи оцінювали за приростом концентрації ТБК-активних сполук за час 1,5-годинної інкубації в залізоаскорбатному буферному розчині, а також за активністю АО ферментів – супероксиддисмутази (СОД) і каталази [4].

Утворення супероксидного аніон-радикала (САР) оцінювали спектрофотометрично при проведенні тесту з нітросинім тетразолиєм у гомогенаті тканин з індукторами у вигляді НАДН, НАДФН та ліпополісахариду *Salmonella typhi* (препарат «Пірогенал», фірма «Медгамал», Росія): оцінювали генерацію САР відповідно НАДФН-залежними (мікросомальним і NO-синтазним) електронно-транспортними ланцюгами (ЕТЛ), НАДФН-залежним (мітохондріальним) ЕТЛ і НАДФН-оксидазою лейкоцитів [2]. У гомогенаті печінки спектрофотометрично оцінювали активність сумарних NO-синтаз (NOS) та концентрацію пероксинітриду [8].

Отримані дані обробляли варіаційно-статистичним методом з використанням критерію Ст'юдента.

#### **Результати дослідження та їх обговорення.**

За нашими даними, концентрація мелатоніну у сироватці крові інтактних щурів становить  $31.8 \pm 2.5$  пг/мл. Цілодобове освітлення щурів інтенсивністю 1500 лк протягом часу призначення їм вуглеводно-ліпідного раціону зменшує вміст мелатоніну у сироватці крові – до  $7.1 \pm 0.7$  пг/мл, що на 77.7% ( $p < 0.001$ ) поступається даним інтактної серії та вказує на розвиток гіпомелатоніемії.

Поєднане застосування мелатоніну та PDTC на тлі цілодобового освітлення та призначення щурам ВЛД суттєво зменшує концентрацію ТБК-активних сполук (**табл. 1**), яка на 47.3% ( $p < 0.001$ ) поступається результату другої серії, на 33.0% ( $p < 0.001$ ) – третьої та на 22.7% ( $p < 0.001$ ) – четвертої групи.

Проте приріст концентрації ТБК-активних сполук за час 1.5-годинної інкубації достовірно не відрізняється від даних серій з ізольованим застосуванням мелатоніну та PDTC.

Раніше зменшення у крові концентрації вторинних продуктів ПОЛ та підвищення АО потенціал у крові спостерігалось при введенні інших інгібіторів активації NF-κB (JSH-23 і метформіну гідрохлориду) за умов призначення щурам ВЛД [6].

Отримані результати вказують, що введення мелатоніну на тлі пригнічення NF-κB зменшує ознаки оксидативного стресу, розвиток якого пов'язаний з експресією низки NF-κB-залежних генів (індуцибельної NOS – iNOS, інтерлейкінів 1β, -6, -12, -18, фактора некрозу пухлини-α, -β) [12].

Поєднане застосування мелатоніну та PDTC в умовах експерименту істотно не змінює величину

**Таблиця 1** – Поєднана дія інгібітора NF-κB PDTC та мелатоніну на показники прооксидантно-антиоксидантного стану крові в умовах цілодобового освітлення та призначення щурам вуглеводно-ліпідної дієти (M±m, n=35)

Показники	Інтактні тварини	ВЛД + цілодобове освітлення			
		Контроль	+ мелатонін	+ PDTC	+ мелатонін + PDTC
ТБК- активні сполуки, мкмоль/л					
до інкубації	12.23±0.82	22.63±0.61 *	17.79±0.64*/**	15.42±0.49 */**	11.92±0.59**/**/****
приріст	13.43±2.17	25.34±2.25 *	18.2±1.63 **	18.61±1.48 **	15.21±1.58 **
СОД, од. акт.	2.13±0.10	1.19±0.09 *	1.72±0.18 **	1.72±0.17 **	1.97±0.11 **
Каталазне число	1.87±0.16	1.04±0.09 *	1.36±0.09 */**	1.68±0.15 **	2.04±0.12 **/**

**Примітки:** \* – p<0.05 у порівнянні з даними першої серії (інтактні тварини); \*\* – p<0.05 у порівнянні з даними другої серії; \*\*\* – p<0.05 у порівнянні з даними третьої серії; \*\*\*\* – p<0.05 у порівнянні з даними четвертої серії.

активності СОД у порівнянні з даними серій з ізольованим застосуванням мелатоніну та PDTC. Каталазне число на 50.0% (p<0.001) перевищує відповідний результат третьої серії.

Поєднане застосування мелатоніну та PDTC на тлі цілодобового освітлення та призначення щурам ВЛД нормалізує генерацію САР у тканинах печінки НАДФН-залежними ЕТЛ (мікосомальним і NOS) і НАДН-залежним (мітохондріальним) ЕТЛ (табл. 2). Величини цих показників, відповідно, на 45.3% (p<0.001) і 41.1% (p<0.001) поступається результату другої серії, на 23.8% (p<0.001) і 19.8% (p<0.001) – третьої та на 16.6% (p<0.001) і 5.6% (p<0.02) – четвертої групи.

Утворення супероксидного аніон-радикала НАДФН-оксидазою лейкоцитів за цих умов достовірно знижується і на 32.6% (p<0.001) поступається результату другої серії та на 31.6% (p<0.01) – третьої групи.

Відомо, що ядерна транслокація NF-κB є важливою ланкою ініціації оксидативного стресу за допомогою активації генів, що кодують ферменти, які беруть участь в продукції активних форм оксигену (АФО). Так, збільшення активності НАДФН-оксидаз може бути пов'язано з NF-κB-залежною продукцією прозапальних цитокінів. Це, в свою чергу, є сигналом до збільшення продукції АФО мітохондріями, які, також підтримують механізм

**Таблиця 2** – Поєднана дія інгібітора NF-κB PDTC та мелатоніну на показники прооксидантно-антиоксидантного стану печінки в умовах цілодобового освітлення та призначення щурам вуглеводно-ліпідної дієти (M±m, n=35)

Показники	Інтактні тварини	ВЛД + цілодобове освітлення			
		Контроль	+ мелатонін	+ PDTC	+ мелатонін + PDTC
Джерела генерації САР, нмоль/г-с					
НАДФН-залежні ЕТЛ (мікосомальний і NOS)	18.19±0.54	35.13±0.67 *	25.24±0.90*/**	23.05±0.29 */**	19.23±0.43**/**/****
НАДН-залежний ЕТЛ (мітохондріальний)	21.53±0.44	38.34±0.27 *	28.16±0.36*/**	23.93±0.30 */**	22.58±0.39**/**/****
НАДФН-оксидаза лейкоцитів	1.03±0.10	1.38±0.06 *	1.36±0.11 *	1.17±0.10	0.93±0.05**/**
NOS, мкмоль NO <sub>2</sub> <sup>-</sup> /г-хв.	8.09±0.73	12.88±0.50 *	10.49±0.78*/**	9.30±0.35 **	7.81±0.36**/**/****
Пероксинітрит, мкмоль/г	1.21±0.05	1.92±0.09 *	1.66±0.11 *	1.54±0.04 */**	1.25±0.06**/**/****
ТБК- активні сполуки, мкмоль/кг					
до інкубації	28.23±1.14	43.85±0.78 *	36.33±1.35*/**	32.83±0.86 */**	29.98±0.58**/**/****
приріст	8.07±0.72	12.91±0.48 *	10.51±0.77*/**	9.31±0.32 **	7.86±0.35**/**/****
СОД, од. акт.	0.34±0.04	0.16±0.02 *	0.25±0.05	0.29±0.03 **	0.33±0.03 **

**Примітки:** \* – p<0.05 у порівнянні з даними першої серії (інтактні тварини); \*\* – p<0.05 у порівнянні з даними другої серії; \*\*\* – p<0.05 у порівнянні з даними третьої серії; \*\*\*\* – p<0.05 у порівнянні з даними четвертої серії.

**Таблиця 3** – Поєднана дія інгібітора NF-κB PDTC та мелатоніну на продукцію супероксидного аніон-радикала у м'язах стегна в умовах цілодобового освітлення та призначення щурам вуглеводно-ліпідної дієти (M±m, n=35)

Джерела генерації CAP, нмоль/г·с	Інтактні тварини	ВЛД + цілодобове освітлення			
		Контроль	+ мелатонін	+ PDTC	+ мелатонін + PDTC
Загальний фон	0.91±0.08	1.53±0.11 *	1.09±0.08 **	0.97±0.07 **	0.78±0.06**/****
НАДН-залежний ЕТЛ (мітохондріальний)	16.79±0.31	26.86±0.53 *	20.31±0.19*/**	18.03±0.19*/**	16.89±0.19**/****/****

**Примітки:** \* – p<0.05 у порівнянні з даними першої серії (інтактні тварини); \*\* – p<0.05 у порівнянні з даними другої серії; \*\*\* – p<0.05 у порівнянні з даними третьої серії; \*\*\*\* – p<0.05 у порівнянні з даними четвертої серії.

активації NF-κB [12]. Вироблення CAP мікосомальним і мітохондріальним ЕТЛ та НАДФН-оксидазою лейкоцитів значно зростає за умов гіпомелатоніемії та коригується введенням інгібітора активації NF-κB – JSH-23 (4-метил-N-(3-фенілпропіл) бензол-1,2-діаміну) [7].

Поєднане застосування мелатоніну та інгібітора NF-κB PDTC на тлі цілодобового освітлення та призначення щурам ВЛД ще у більшій мірі знижує сумарну активність NOS у тканинах печінки та концентрацію в ній пероксинітриту, що на 39.4% (p<0.001) і 34.9% (p<0.001) поступається результату другої серії, на 25.5% (p<0.01) і 24.7% (p<0.01) – третьої та на 16.0% (p<0.02) і 18.8% (p<0.01) – четвертої групи.

В останні роки показана здатність мелатоніну пригнічувати активність iNOS, з якою найчастіше пов'язують ініціацію оксидативного стресу у різних тканинах [11].

Поєднане застосування мелатоніну та інгібітора NF-κB PDTC на тлі цілодобового освітлення та призначення щурам ВЛД істотно знижує концентрацію ТБК-активних сполук у гомогенаті печінки, що на 31.6% (p<0.001) поступається результату другої серії, на 17.5% (p<0.001) (p<0.001) – третьої та на 8.7% (p<0.02) – четвертої групи.

Приріст концентрації ТБК-активних сполук за час 1.5-годинної інкубації на 39.1% (p<0.001) поступається результату другої серії, на 25.2% (p<0.01) – третьої та на 15.6% (p<0.01) – четвертої групи.

Активність СОД у тканинах печінки достовірно не відрізняється від даних серій з ізолюваним застосуванням мелатоніну та PDTC.

Поєднане застосування мелатоніну та інгібітора NF-κB PDTC на тлі цілодобового освітлення та призначення щурам ВЛД знижує загальний фон продукції CAP у м'язах стегна (табл. 3), який на 49.0% (p<0.001) поступається результату другої серії та на 28.4% (p<0.01) – третьої групи.

За цих умов істотно зменшується генерація у м'язах стегна CAP НАДН-залежним (мітохондріаль-

ним) ЕТЛ, яка на 37.1% (p<0.001) поступається результату другої серії, на 16.8% (p<0.001) – третьої та на 6.3% (p<0.01) – четвертої групи.

Таким чином, поєднане введення мелатоніну та PDTC в умовах експерименту має подібну дію на продукцію CAP у різних інсулін-чутливих тканинах (печінці, скелетних м'язах).

#### Висновки.

1. Поєднане застосування мелатоніну та інгібітора NF-κB PDTC на тлі цілодобового освітлення та призначення щурам вуглеводно-ліпідної дієти у більшій мірі зменшує у крові концентрацію вторинних продуктів пероксидного окиснення ліпідів – ТБК-активних сполук, ніж це відбувається при ізолюваному призначенні названих агентів.
2. Поєднане застосування мелатоніну та інгібітора NF-κB PDTC на тлі цілодобового освітлення та призначення щурам вуглеводно-ліпідної дієти у більшій мірі обмежує продукцію супероксидного аніон-радикала НАДФН-залежними (мікосомальним і NOS) і НАДН-залежним (мітохондріальним) електронно-транспортними ланцюгами у тканинах печінки та дихальним ланцюгом мітохондрій у м'язах стегна, ніж це відбувається при ізолюваному призначенні названих сполук. Саме за цих умов у тканинах печінки пригнічується утворення супероксидного аніон-радикала НАДРН-оксидазою лейкоцитів.
3. Поєднане застосування мелатоніну та інгібітора NF-κB PDTC на тлі цілодобового освітлення та призначення щурам вуглеводно-ліпідної дієти у значно більшій мірі обмежує в тканинах печінки щурів утворення активних форм нітрогену (сумарну активність NO-синтази та концентрацію пероксинітриту), пероксидне окиснення ліпідів, збільшує антиоксидантний потенціал, ніж це відбувається при ізолюваному призначенні цих сполук.

**Перспективи подальших досліджень.** Отримані результати доводять доцільність подальших експериментальних і клінічних досліджень щодо ефективності корекції проявів синдрому IP при поєднаному застосуванні мелатоніну та інгібіторів NF-κB.

## References

1. Kaydashev IP. Aktyvatsiya NF-kB pry metabolichnomu syndromi. *Fiziol zhurn.* 2012; 58 (1): 93-101. [Ukrainian].
2. Kostenko VO, Tsebrzhynskyy OI. Produktsiya superoksydnoho anion-radikala ta oksydu azotu u tkanyni nyrok pislya khirurhichnoho vtruchannya. *Fiziol zhurn.* 2000; 46 (5): 56-62. [Ukrainian].
3. Lyashenko LI, Kostenko VO. NF-kB-oposeredkovanyy vplyv NO-syntaz na vilnoradykalni protsesy u tkanynakh parodonty za umov eksperymentalnoho metabolichnoho syndromu. *Aktualni problemy suchasnoyi medytsyny: Visn. Ukrayinskoyi med. stomatol. akademiyi.* 2014; 14 (2): 140–3. [Ukrainian].
4. Berkalo LV, Bobovych OV, Bobrova NO, ta in. *Metody klinichnykh ta eksperymentalnykh doslidzhen v medytsyni.* Za red IP Kaydasheva. Poltava; 2003. 320 s. [Ukrainian].
5. Rapoport SI, Molchanov AYU, Golichenkov VA, i dr. Melatonin i insulinorezistentnost. *Klin. meditsina.* 2013; 11: 8-14. [Russian].
6. Talash VV, Kostenko VO. Vplyv inhibitoriv aktyvatsiyi yadernoho faktora kB na metabolizm i hemokoahulyatsiyu za umov vidtvorennya metabolichnoho. *Farmakolohiya ta likarska toksykolohiya.* 2015; 2: 83-9. [Ukrainian].
7. Frenkel YuD, Chernov VS. Rol transkriptsiyonnogo yadernoho faktora kB v mekhanizmax narusheniy oksylitelnoho metabolizma v golovnom mozge kryv pri khronicheskoy gipomelatoninemii. *Georgian Medical News.* 2014; 7-8: 99–102. [Russian].
8. Akimov OYe, Kostenko VO. Functioning of nitric oxide cycle in gastric mucosa of rats under excessive combined intake of sodium nitrate and fluoride. *Ukr Biochem J.* 2016; 88 (6): 70-5.
9. Cardinali DP, Vigo DE. Melatonin, mitochondria, and the metabolic syndrome. *Cell Mol Life Sci.* 2017 Aug 17. doi: 10.1007/s00018-017-2611-0.
10. Cecon E, Fernandes PA, Pinato L, Ferreira ZS, Markus RP. Daily variation of constitutively activated nuclear factor kappa b (NFkB) in rat pineal gland. *Chronobiol Int.* 2010; 27 (1): 52-67. DOI: 10.3109/07420521003661615.
11. Oktem G, Uslu S, Vatansever SH, Uysal A. Evaluation of the relationship between inducible nitric oxide synthase (iNOS) activity and effects of melatonin in experimental osteoporosis in the rat. *Surg Radiol Anat.* 2006; 28 (2): 157-62. DOI: 10.1007/s00276-005-0065-9.
12. Tornatore L, Thotakura AK, Bennett J, Moretti M, Franzoso G. The nuclear factor kappa B signaling pathway: integrating metabolism with inflammation. *Trends Cell Biol.* 2012; 22 (11): 557-66. DOI: 10.1016/j.tcb.2012.08.001.
13. Qin JD, Cao ZH, Li XF, Kang XL, Xue Y, Li YL, Zhang D, Liu XY, Xue YZ. Effect of ammonium pyrrolidine dithiocarbamate (PDTC) on NF-kB activation and CYP2E1 content of rats with immunological liver injury. *Pharm Biol.* 2014; 52 (11): 1460-6. DOI: 10.3109/13880209.2014.898075.

УДК 616–008.9:577.1–092.9

**ВЛИЯНИЕ СОЧЕТАННОГО ПРИМЕНЕНИЯ ИНГИБИТОРА NF-KB И МЕЛАТОНИНА НА СВОБОДНОРАДИКАЛЬНЫЕ ПРОЦЕССЫ В ОРГАНИЗМАХ КРЫС В УСЛОВИЯХ КРУГЛОСУТОЧНОГО ОСВЕЩЕНИЯ И УГЛЕВОДНО-ЛИПИДНОЙ ДИЕТЫ**

**Беликова Е. И., Данильченко С. И.**

**Резюме.** В эксперименте на 35 белых крысах исследовано сочетанное действие экзогенного мелатонина и ингибитора ядерного фактора kB (NF-kB) аммония пирролидиндителиокарбамата (PDTC) на свободнорадикальные процессы в организме крыс (крови, печени, скелетных мышцах) при воспроизведении углеводно-липидной модели синдрома инсулинорезистентности в условиях гипопинеализма, индуцированного круглосуточным освещением. Сочетанное применение мелатонина и PDTC в условиях эксперимента значительно уменьшает в крови концентрацию вторичных продуктов перекисного окисления липидов, чем это происходит при изолированном назначении названных агентов. При этом в большей степени уменьшается образование активных форм азота и перекисное окисление липидов в тканях печени крыс при увеличении антиоксидантного потенциала, ограничивается продукция супероксидного анион-радикала (в печени и мышцах бедра), чем это происходит при изолированном назначении мелатонина и PDTC.

**Ключевые слова:** синдром инсулинорезистентности, гипопинеализм, ядерный фактор kB, свободнорадикальное окисление, активные формы кислорода и азота, кровь, инсулин-чувствительные органы.

UDC 616–008.9:577.1–092.9

**Influence of NF-Kb Inhibitor and Melatonin Combined Application on Free-Radical Processes in Rats Exposed to Round-the-Clock Lighting and Carbohydrate-Lipid Diet**  
**Belikova O. I., Danylchenko S. I.**

**Abstract.** The purpose of the article is evaluation of the combined application of exogenous melatonin and the nuclear factor kB (NF-kB) inhibitor on free radical processes in the body of rats (blood, liver, skeletal muscle)

during the carbohydrate-lipid modeling of insulin resistance (IR) syndrome under hypopinealism induced by round-the-clock lighting.

35 Wistar white male rats weighing 215-255 g in 5 series of experiments were examined. The first series was designed to identify the necessary parameters in intact animals (control series), the second series was to obtain the parameters in the rats after the development of modeled IR syndrome; in the third and fourth series of the experiment, tested animals with modeled IR syndrome were administered exogenous melatonin and NF- $\kappa$ B inhibitor ammonium pyrrolidinedithiocarbamate (PDTC) respectively; and in the fifth series, these compounds were co-administered.

To simulate the IR syndrome, rats were kept on a carbohydrate-lipid diet for two months. In addition, from the 30th day of the experiment the animals were exposed to round-the-clock lighting with intensity of 1500 lx for the following 30 days.

Melatonin ("Sigma-Aldrich, Inc.", USA) was administered as an aqueous solution intragastrally in a dose of 0.3 mg/kg body weight per day for the following 30 days of the experiment. PDTC ("Sigma-Aldrich, Inc.", USA) was administered in a dose of 76 mg/kg 3 times per week, starting on the 30<sup>th</sup> day of the experiment.

The concentration of melatonin in serum was determined by the immune enzyme method (Rat Melatonin ELISA Kit, Wuhan EIAab Sci CO., China).

Spectrophotometry was used to assess the formation of by-products of lipid peroxidation (TBA-reactants), the superoxide anion radical (SAR) production with inductors as NADH, NADPH, and bacterial lipopolysaccharide, the activity of antioxidant enzymes, superoxide dismutase (SOD) and catalase, activity of NO-synthase (NOS) and peroxynitrite concentration.

It was found out that combined application of melatonin and PDTC to the rats kept under the round-the-clock lighting and kept on the carbohydrate-lipid diet highly reduces the concentration of TBA-active compounds, secondary products of lipid peroxide oxidation, compared with the separate application.

The combined application of melatonin and PDTC in the experimental conditions limits the production of superoxide anion radical by NADPH-dependent (microsomal and NOS) and NADH-dependent (mitochondrial) electron transport chains in liver tissues and the respiratory chain of mitochondria in the femur muscle more than under the separate administration of the agents mentioned. It is under these conditions that liver tissues suppress the formation of superoxide anion radical with leukocyte NADPH oxidase.

The co-administration of melatonin and NF- $\kappa$ B PDTC to rats under the round-the-clock illumination and carbohydrate-lipid diet considerably lowers the formation of reactive nitrogen species in the liver tissues (total activity of NO synthase and peroxynitrite concentration), lipid peroxidation, and increases the antioxidant potential more than it is observed during separate application of the compounds.

**Keywords:** insulin resistance syndrome, hypopinealism, nuclear factor  $\kappa$ B, free radical oxidation, reactive oxygen and nitrogen species, blood, insulin-sensitive organs.

Стаття надійшла 28.08.2017 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs02.04.013

УДК 612.017.1:535-2-026.613.63:535-2-026.613.114:616-002.3

Дубовик О. С., Мішина М. М.

## ВПЛИВ СВІТЛОДІОДНОГО ВИПРОМІНЮВАННЯ СИНЬОГО ТА ЧЕРВОНОГО СПЕКТРІВ НА ІМУНОЦИТОКІНОВИЙ СТАН ПРИ ГНІЙНО-ЗАПАЛЬНИХ ПРОЦЕСАХ (ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ)

Харківський національний медичний університет,

Кафедра мікробіології, вірусології та імунології ім. проф. Д.П. Гриньова

mishina1969mmm@gmail.com

Вивчено особливості імунного та цитокинового стану під впливом дії світлодіодного випромінювання синього й червоного спектрів та комплексного застосування з антимікробними препаратами при гнійно-запальних процесах. Встановлено, що при використанні комплексного застосування антимікробних препаратів та світлодіодного випромінювання на осередок запалення після обробки антисептичним препаратом, імунний стан організму характеризується значним зниженням ступеня виразності запальних процесів та призводить до відновлення характеру як місцевих так і загальних імунних реакцій з адекватним співвідношенням основних його ланок.

**Ключові слова:** гнійно-запальний процес, імуноцитокіновий стан, світлодіодне випромінювання.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Представлену роботу виконано у відповідності з плановою тематикою науково-дослідної роботи кафедри мікробіології, вірусології та імунології ім. проф. Д.П. Гриньова ХНМУ «Експериментальне мікробіологічне обґрунтування протимікробної терапії гнійно-запальних захворювань», № держ. реєстрації: 0114U003390.

**Вступ.** Незважаючи на прогрес у розробці та удосконаленні існуючих методів лікування гнійно-запальних процесів (ГЗП), ця проблема залишається пріоритетною в сучасній біології та медицині. Спроба зробити акцент виключно на антимікробний компонент у комплексній програмі лікування цієї патології є недостатньо ефективною [1, 2]

На сьогодні продовжується пошук нових, ефективних та водночас простих, ергономічних методів місцевого лікування ран [3]. Одним з перспективних напрямків вирішення цієї проблеми є антимікробна терапія із застосуванням некогерентного світлодіодного випромінювання. До переваг фототерапії можна віднести: природність та безпечність

фізичного фактору, можливість одночасного поєднання фототерапії з лікарськими препаратами та іншими фізичними факторами, вибірковість та цілеспрямованість, фотобіологічну дію на клітини і тканини організму, відсутність безпосереднього контакту випромінювача з поверхнею та додаткового нагріву тканин, що дає можливість застосовувати цей фактор в гостру фазу запалення [4].

Важливо відзначити, що біологічні ефекти фотодинамічного впливу залежать від таких параметрів, особливо довжини хвилі і дози, що підкреслює важливість визначення відповідного лікування.

Центральну роль в елімінації збудників гнійно-запальних процесів відіграє Т-клітинна ланка імунітету, а основними молекулами, що координують дію імунних клітин, виступають цитокини, які й визначають ефективність імунної відповіді та перебіг запального процесу в організмі [5]. Нормально функціонуюча імунна система перешкоджає безконтрольному виділенню медіаторів запалення і забезпечує адекватну реакцію макроорганізму на інвазію мікроорганізму.

**Мета дослідження** присвячена комплексному вивченню особливостей імунного та цитокинового стану під впливом дії світлодіодного випромінювання синього й червоного спектрів та комплексного застосування із антимікробними препаратами при гнійно-запальних процесах.

**Об'єкт і методи дослідження.** Експериментальні дослідження виконані на 64 мишах інбредної лінії BALB/cJLacSto відповідно до національних «Загальних етичних принципів дослідів на тваринах» (Україна, 2001), які узгоджуються з положеннями «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, використовуваних для експериментальних і інших наукових цілей» [6]. У роботі було використано мінімально допустиму для статистичної обробки і отримання достовірних результатів загальноприйнятну кількість тварин у групі, а також

мінімально достатнє для досягнення мети й рішення задач дослідження кількість експериментальних груп [7]: 1 група - інтактні миші (негативний контроль); 2 група - інфіковані миші без лікування (позитивний контроль); 3 група інфіковані миші з проведенням терапії: обробка осередку запалення антисептичним препаратом з наступним опроміненням синім світлодіодом; 4 група - інфіковані миші з проведенням терапії: обробка осередку запалення антисептичним препаратом з наступним опроміненням червоним світлодіодом; 5 - інфіковані миші з проведенням терапії новапімом; 6 - інфіковані миші з проведенням терапії новапімом та обробкою осередку запалення антисептичним препаратом з наступним опроміненням синім світлодіодом; 7 - інфіковані миші з проведенням терапії новапімом та обробкою осередку запалення антисептичним препаратом з наступним опроміненням червоним світлодіодом; 8 - інфіковані миші з проведенням терапії новапімом та обробкою осередку запалення антисептичним препаратом з наступним опроміненням послідовно синім та червоним світлодіодами [8]. Розрахунок доз препаратів проводиться за формулою Риболовлева [9].

Імуноморфологічне дослідження було проведено на парафінових зрізах непрямим методом Кунса за методикою Brozman. Імунні клітини диференціювалися за допомогою моноклональних антитіл фірми Serotec до різних типів клітин. Відносні об'єми загальних клонів імунних клітин були визначені за допомогою сітки Г.Г. Автанділова в люмінесцентному мікроскопі. Кількість клітин-продуцентів цитокінів підраховано у полі зору x400 [10]. Для статистичної обробки результатів використано програму «Statistica» для персонального комп'ютера [11].

**Результати дослідження та їх обговорення.** Інтегральні показники фагоцитозу (табл. 1) у тварин інфікованої групи (2 групи – позитивний контроль) дорівнюють: фагоцитарна кількість нейтрофі-

лів (ФЧ) –  $1,5 \pm 0,2$  та їх поглинальна здатність (ФІ) -  $41,4 \pm 2,3\%$  були нижче контрольних значень ( $3,8 \pm 0,2$  й  $80,1 \pm 1,3\%$  відповідно).

Аналізуючи динаміку цих показників під впливом світлодіодного випромінювання синього та червоного спектрів *per se* й комплексно з новапімом встановлено, що в групах піддослідних тварин, яким осередок запалення піддавали обробці антисептичним препаратом та опроміненню синім світлодіодом інтегральні показники фагоцитозу практично не відрізнялися від групи тварин позитивного контролю.

При визначенні впливу червоного світлодіоду на осередок запалення було встановлено, що показники дорівнювали такі групи інтактних тварин.

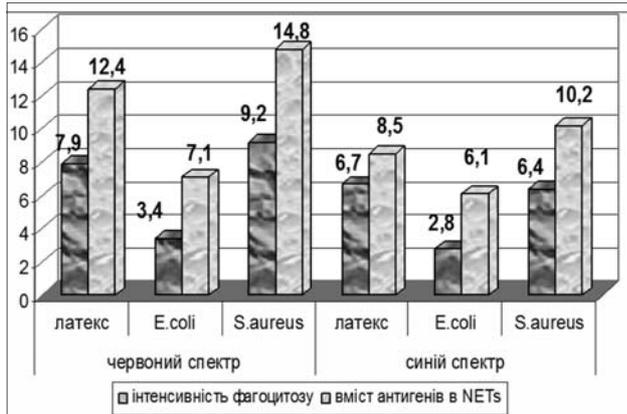
При вивченні функціональної активності нейтрофілів встановлено, що нейтрофіли під впливом світлодіоду червоного спектру активно фагоцитують частинки латексу, причому у нейтрофілів групи тварин з комплексною терапією ця функція проявляється сильніше, ніж у гранулоцитів тварин під впливом тільки опромінення.

Дослідження останніх років показали, що навіть після загибелі нейтрофіли можуть виконувати атимікробну функцію за рахунок утворення нейтрофільних екстрацелюлярних пасток (NETs). У відповідь на мікробні і немікробні агенти нейтрофіли активно формують у позаклітинному просторі сіткоподібні структури, що складаються з нуклеїнових кислот і ферментів [12]. Порівнюючи фагоцитарну активність незмінених нейтрофілів та ефективність уловлювання бактерій в нейтрофільних пастках було встановлено, що інтенсивність фагоцитозу під впливом світлодіодного випромінювання червоного спектру дорівнює: латексу –  $7,9 \pm 0,08$  од.ощ., *E.coli* –  $3,4 \pm 0,07$  од.ощ.; *S.aureus* –  $9,2 \pm 0,06$  од.ощ., що у 1,6 – 2 разів нижче вмісту антигенів в NETs:  $12,4 \pm 0,08$  од.ощ.;  $7,1 \pm 0,04$  од.ощ. та  $14,8 \pm 0,09$  од.ощ. відповідно.

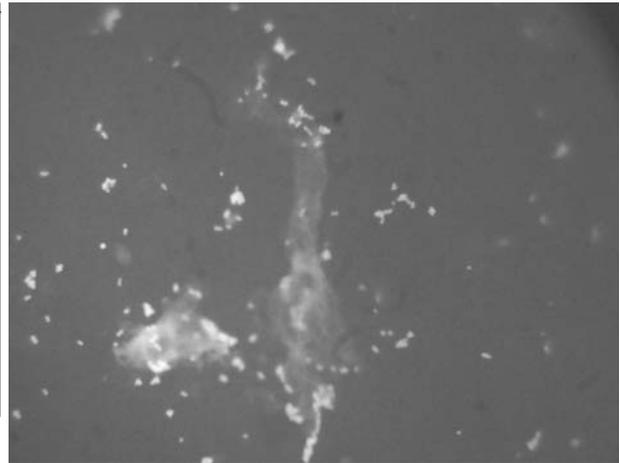
**Таблиця 1** – Стан фагоцитозу при застосуванні світлодіодного випромінювання синього й червоного спектрів

Групи тварин		Показник	
		Фагоцитарний індекс, %	Фагоцитарне число, ум.од.
контр	1 група (інтактні)	$80,1 \pm 1,3$	$3,8 \pm 0,2$
	2 група (інфіковані)	$41,4 \pm 1,4$	$1,5 \pm 0,2$
дослідні групи	3 група (синій спектр)	$43,8 \pm 1,3^*$	$1,8 \pm 0,1^*$
	4 група (червоний спектр)	$68,3 \pm 0,7^{*\#}$	$2,0 \pm 0,2^*$
	5 група (новапім)	$53,6 \pm 2,6^{*\#}$	$2,3 \pm 0,1^*$
	6 група (новапім+синій)	$66,3 \pm 1,5^{*\#}$	$6,5 \pm 0,4^{*\#}$
	7 група (новапім+червоний)	$80,8 \pm 1,9^{\#}$	$6,2 \pm 0,6^{\#}$
	8 група (новапім+синій+червоний)	$81,8 \pm 2,1^{\#}$	$5,9 \pm 0,4^{*\#}$

**Примітки:** \* $p < 0,001$  – порівняно з інтактними тваринами;  $^{\#} p < 0,001$  - порівняно з інфікованими тваринами.



**Рис. 1.** Кількість фагоцитованих частинок латексу, *E.coli* й *S.aureus*, що виявляються в нейтрофільних екстрацелюлярних пастках (ум.од.)



**Рис. 2.** Нейтрофільні екстрацелюлярні пастки в осередку запалення

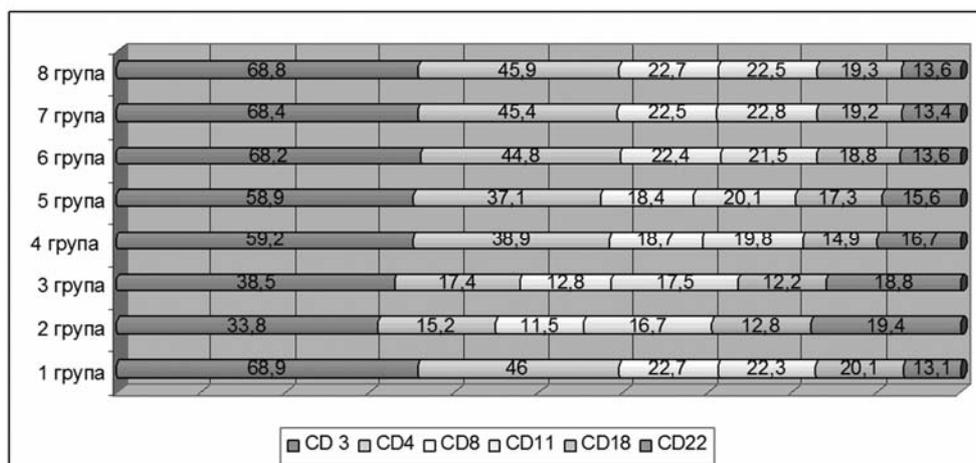
Аналізуючи вплив світлодіодного випромінювання синього спектру встановлено, що інтенсивність фагоцитозу та вміст антигенів в NETs, знижено майже у 2 рази порівняно з дією червоного спектру (частинки латексу –  $6,7 \pm 0,09$  од.ощ.; *E.coli* –  $2,8 \pm 0,07$  од.ощ.; *S.aureus* –  $6,4 \pm 0,05$  од.ощ.), але зафіксовано, що NETs затримують більше антигенів, як мікробного, так і немікробного походження: частинок латексу  $8,5 \pm 0,04$  од.ощ.; *E.coli* –  $6,1 \pm 0,07$  од.ощ. та *S.aureus* –  $10,2 \pm 0,08$  од.ощ. (рис. 1).

При люмінесцентному дослідженні препаратів, зафарбованих акридиновим помаранчевим встановлено, що після взаємодії з антигенами *in vitro* нейтрофіли утворюють позаклітинні сіткоподібні структури, які добре візуалізуються (рис. 2).

Таким чином, бактеріальні агенти стимулюють утворення екстрацелюлярних пасток, при цьому нейтрофіл втрачає життєздатність, але продовжує виконувати захисну функцію.

В результаті вивчення загального стану імунітету організму піддослідних груп тварин встановлено, що в групі інфікованих тварин характерно достовірне зниження кількості лейкоцитів й лімфоцитів у периферичній крові. Субпопуляційний аналіз лімфоцитів показав, що лімфопенія супроводжувалась вираженим зниженням вмісту окремих субпопуляцій цих клітин. Так, була достовірно знижена кількість всіх вивчених субпопуляцій Т-лімфоцитів з маркерами диференціації CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, CD11<sup>+</sup>, CD18<sup>+</sup>. Співвідношення CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> також було достовірно нижче, ніж у інтактних тварин.

Отже, проведені імунологічні дослідження дозволили встановити, порівняно з групою контролю (інтактні), наступні показники: змінюються параметри клітинного імунітету (рис. 3): статистично значними зміни відмічаються за кількістю CD3<sup>+</sup> –  $33,8 \pm 1,0\%$ ; CD4<sup>+</sup> –  $15,2 \pm 1,2\%$ ; CD11<sup>+</sup> –  $16,7 \pm 0,8\%$  та CD18<sup>+</sup> –  $12,8 \pm 0,4\%$ . Поряд з пригніченням



**Рис. 3.** Інтегральні показники субпопуляцій лімфоцитів

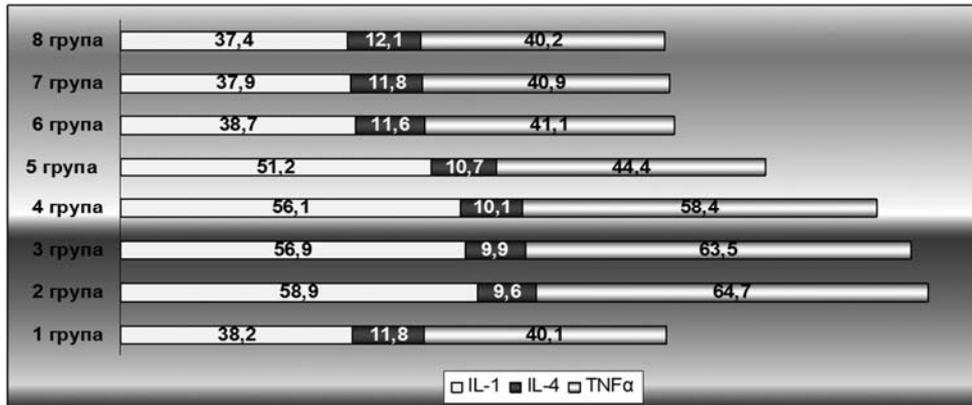


Рис. 4. Цитокиновий баланс сироватки крові в контрольних і дослідних групах тварин з комплексною терапією із застосуванням синього й червоного світлодіодів

T-система відзначається підвищення кількості В-лімфоцитів CD22<sup>+</sup>, що є ключовими рецепторами, які модулюють проходження сигналу під час антигенної стимуляції. Аналізуючи субпопуляційний склад лімфоцитів можна відмітити стан кілерної ланки: зниження кількості CD8<sup>+</sup>.

Аналізуючи вплив комплексної терапії із застосуванням світлодіодного випромінювання слід зазначити, що в усіх групах зареєстровано відновлення клітинної ланки імунітету, найкращі показники фіксувалися у групах з опроміненням осередку запалення червоним світлодіодом.

Провідна роль у патогенезі ГЗП належить медіаторам запалення, які утворюються в організмі у відповідь на фактори агресії, що продукують мікроорганізми. При визначенні цитокинового статусу встановлено, що у інфікованих тварин зафіксовано достовірно підвищення концентрацій IL-1β, як в сироватці крові (рис. 4), так й у тканинах (рис. 5), і TNF-α (p<0,001) порівняно з контрольною групою, а рівень протизапального інтерлейкіну IL-4 був дос-

товірно знижений (p<0,05). Середні рівні прозапальних цитокинів достовірно перевищували нормальні показники, а протизапальних були значно знижені порівняно з контрольною групою, тобто спостерігався дисбаланс цитокинового статусу. Активність TNF-α і IL-1β у сироватці крові значно відрізнялася від аналогічних показників як інтактних тварин, так й тварин дослідних груп. Найбільш високий рівень IL-1β був виявлений в тканинах тварин 3-ї дослідної групи, осередок запалення яких опромінювали синім світлодіодом. Різниця його вмісту, порівняно з контрольною 1-ю групою, була достовірною в групах, де проводилася комплексна терапія із застосуванням новапіму та червоного світлодіоду та новапіму, червоного й синього світлодіоду. Щодо сучасних уявлень, TNF-α - ключовий медіатор формування та прогресування запальних уражень тканин, а підвищення його системної продукції є однією з важливих детермінант дестабілізації клітин. Підвищення рівня TNF-α, більш за все, пов'язано з посиленням експресії цього цитокіну патогенами.

Системна цитокінемія, що обумовлена патогенними механізмами виникнення ГЗП, викликає посилення експресії цитокинів клітинами-продуцентами. Аналіз цитокинового профілю, зокрема співвідношення протизапальних і запальних цитокинів, значною мірою відображає гострофазовий характер запального процесу.

Серед клітинних елементів вмісту осередку запалення зменшується кількість клітин, що експресують рецептори до IL-1β, що пов'язано очевидно з альтеративними змінами і неможливістю поповнення цієї клітинної популяції внаслідок депресивного стану клітинної ланки імунітету.

Кількість цих клітин порівняно з контролем прогресивно зменшується вже з початку експерименту і до його завершення. Порівняно з 3 групою (дія

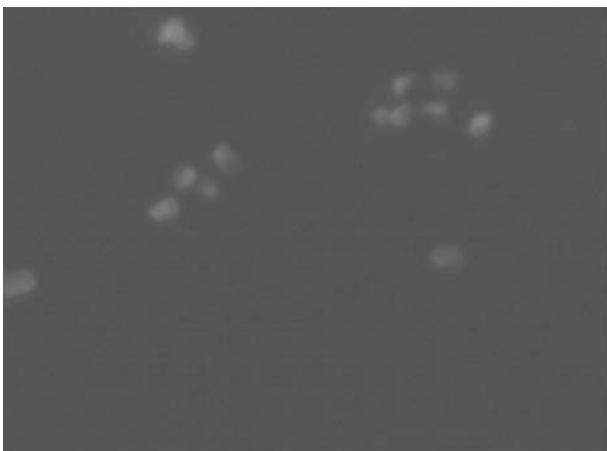


Рис. 5. Клітини-продуценти IL-1β у вогнищі запалення. 2 група. Прямий метод Кунса з МКА до IL-1β, x200

синього світла) кількість клітин-продуцентів IL-1 $\beta$  на всіх стадіях експерименту 4 групи тварин значно вище, що обумовлено активацією імунних реакцій з проліферацією клітин-продуцентів цитокінів.

В осередку запалення 5-ї дослідної групи спостерігаються нечисленні макрофагально-лімфоцитарні елементи. Серед цих клітин зустрічаються клітини-продуценти IL-1 $\beta$ , порівняно з контролем кількість цих клітин дещо знижена. У складі клітинної імунної реакції в тканинах 6-ї дослідної групи тварин виявляється поступове зменшення вмісту клітин-продуцентів IL-1 $\beta$ . Отже, виявляється прогресивне й більш виражене, ніж у 3 групі, зменшення вмісту клітин-продуцентів IL-1 $\beta$  на всіх стадіях експерименту із застосуванням синього світлодіоду.

Проведені дослідження вмісту осередку запалення дозволили встановити той факт, що серед клітин запального інфільтрату зростає популяція клітин-продуцентів прозапального цитокіну - IL-1 $\beta$ , тоді як при дії синього світла кількість цих клітин знижувалась.

Таким чином, прозапальна реакція наростає при дії червоного світла, а комплексне застосування синього й червоного світлодіодів з новапімом купірують прозапальну реакцію й знімають антигенне навантаження.

При ГЗП виявлено достовірне збільшення титру ЦІК в основних групах та групі позитивного контролю. Ці показники вказують на неповноцінність клітин, що фагоцитують на фоні тривалої персистенції антигену в організмі, що підтверджується активацією цитокінового каскаду. Паралельно з високим вмістом ЦІК відмічалось зниження комплементарної активності, що може бути пов'язано з факторами агресії патогенів (табл. 2).

При вивченні гуморальної імунної відповіді виявлені статистично значущі зміни, які характеризувалися збільшеними критеріями абсолютного числа В-лімфоцитів з фенотипом CD22<sup>+</sup>. Аналіз рівнів імуноглобулінів дозволив встановити, що показники сироваткового IgM та IgG були достовірно підвищені. Встановлений дефіцит показника активності системи комплементу (СН50). Достовірно показано участь СН50 в механізмах елімінації ЦІК, що перешкоджає надмірному накопиченню імунних комплексів і, відповідно, пошкодженню органів і тканин.

**Таблиця 2** — Динаміка імунологічних показників у тварин дослідних й контрольних груп

Групи тварин		Показник			
		ЦІК, од	Ig G г/л	IgM г/л	СН 50
контр	1 група	10,1 $\pm$ 0,1	12,8 $\pm$ 1,1	0,6 $\pm$ 0,01	42,9 $\pm$ 1,01
	2 група	23,2 $\pm$ 0,7	13,3 $\pm$ 1,8	3,8 $\pm$ 0,3	17,2 $\pm$ 0,5
дослідні групи	3 група	22,8 $\pm$ 0,4*	13,8 $\pm$ 0,9	3,6 $\pm$ 0,2*	18,2 $\pm$ 0,6*
	4 група	19,7 $\pm$ 0,7*	15,6 $\pm$ 0,8*#	3,1 $\pm$ 0,3*	18,8 $\pm$ 0,5*
	5 група	15,6 $\pm$ 0,7*	14,7 $\pm$ 0,6	2,2 $\pm$ 0,4*	26,1 $\pm$ 0,6*
	6 група	12,2 $\pm$ 0,4#	14,2 $\pm$ 0,8	0,9 $\pm$ 0,06#	41,5 $\pm$ 1,2#
	7 група	11,3 $\pm$ 0,2#	15,4 $\pm$ 0,6*#	0,8 $\pm$ 0,02#	41,9 $\pm$ 1,8#
	8 група	11,7 $\pm$ 0,4#	14,9 $\pm$ 0,7*#	0,7 $\pm$ 0,03#	41,8 $\pm$ 1,6#

**Примітки:** \* $p < 0,001$  – порівняно з інтактними тваринами; # $p < 0,001$  - порівняно з інфікованими тваринами.

Тому даний дефект імунної відповіді можна розцінити як результат, з одного боку, порушення секретуючої функції макрофагів, що виробляють СН50, і, з іншого боку, надмірного споживання компонента при підвищеній продукції імуноглобулінів (перш за все IgG), а також при утворенні ЦІК.

Відповідно, не викликає сумніву, що пригнічення фагоцитарної ланки і дисбаланс рівня імуноглобулінів у сироватці впливають на характер виявлених порушень системи комплементу, але вирішальне значення надає активація антитілоутворення, зокрема, імуноглобулінів класу G. Здатність В-лімфоцитів до переключення синтезу класів антитіл обумовлена міжклітинною взаємодією за участю ряду цитокінів. Цитотоксична дія патогенів на лімфоцити, що призводить до лімфопенії, може свідчити про пригнічення та функціональну неповноцінність клітинної імунної відповіді в цілому. Таким чином, застосування комбінованої терапії виявилася найбільш раціональною.

**Висновок.** Таким чином, при використанні комплексного застосування антимікробних препаратів та світлодіодного випромінювання на осередок запалення після обробки антисептичним препаратом, імунний стан організму характеризується значним зниженням ступеня виразності запальних процесів та призводить до відновлення характеру як місцевих так і загальних імунних реакцій з адекватним співвідношенням основних його ланок.

**Перспективи подальших досліджень** в даному напрямку є визначення особливостей морфологічного стану при генералізованому гнійно-запальному процесі та корекція схем комплексної протимікробної та імуномодельючої терапії.

## References

1. Burkovskiy MI, Chornopishchuk RM, Goncharenko OV, Skalskiy SS, Arzhenkova KB. Zmini tsitologichnoi kartini ranovogo vmistu na tli mistsevogo zastosuvannya kombinatsiyi preparativ Liasten ta Levomekol u khvorikh z gnijnimi ranami. *Ukrainskiy zhurnal maloinvazivnoi ta endoskopichnoi khirurgiyi*. 2016; 20 (1): 27-31. [Ukrainian].

2. Vinnik YuS, Markelova NM, Tyuryumin VS. Sovremennyye metody lecheniya gnoynykh ran. *Sibirskiy meditsinskiy obozrevatel*. 2013; 1: 18-24. [Russian].
3. Shaprinskiy VO, Skalskiy SS, Palamarchuk SV, Shaprinskiy YeV. Suchasni pidkhodi do likuvannya gniynikh ran. Nevirisheni problemi. *Shpitalna khirurgiya*. 2015; 3: 70-3. [Ukrainian].
4. Batrakov AV, Kiryanova VV, Vasilev AV. *Primenenie svetodiodnogo izlucheniya (470nm) v kompleksnom lechenii bolnykh furunkulami litsa*. Ucheb. posobie. SPb: Chelovek, 2011. 32s. [Russian].
5. Klimentko NA, Perin VA. Rol opioidnykh k-retseptorov v reaktsii tuchnykh kletok ochaga vospaleniya. *Ekspierimentalna i klinichna meditsina*. 2010; 4: 10-3. [Russian].
6. Woodhead M, Blasi F, Ewig S, Huchon G, Ieven M, Ortqviste A, Schaberg T, Torres A, van der Heijden G, Verheij TJM. Guidelines for management of adult community-acquired lower respiratory tract infections. *European Respiratory Journal*. 2005; 26: 1138–80. DOI: 10.1183/09031936.05.00055705.
7. Pershin GN. *Metody eksperimentalnoy khimioterapii*. M: Meditsina, 1971. 539 s. [Russian].
8. Korobov AM, Korobov VA, Lesnaya TA. *Fototerapevticheskie apparaty Korobova serii «Barva*. Kharkov: IPP «Kontrast», 2008. 176 s. [Russian].
9. Rybolovlev YuR, Rybolovlev RS. Dozirovanie veshchestv dlya mlekoopitayushchikh po konstantam biologicheskoy aktivnosti. *Trudy nauch- prakt konf «Doklady AN SSSR»*. Moskva, 1979; 247 (6): 1513-6. [Russian].
10. Avtandilov GG. *Osnovy patologoanatomicheskoy praktiki*. Izd 2-e. M: RMAPO, 1998. 543 s, [1] s: il. [Russian].
11. Rebrova OYu. *Statisticheskiy analiz meditsinskikh dannykh. Primenenie paketa prikladnykh programm STATISTICA*. Moskva: MediaSfera, 2003. 312 s. [Russian].
12. Dolgushin II, Andreeva YuS, Savochkina AYU. *Neytrofilnye vnekletochnye lovushki i metody otsenki funktsionalnogo statusa neytrofilov*. Monografiya. Moskva: Izdatelstvo RAMN, 2009. 208 s. [Russian].

УДК 612.017.1:535-2-026.613.63:535-2-026.613.114:616-002.3

**ВЛИЯНИЕ СВЕТОДИОДНОГО ИЗЛУЧЕНИЯ СИНЕГО И КРАСНОГО СПЕКТРОВ НА ИММУНОЦИТОКИНОВЫЙ СТАТУС ПРИ ГНОЙНО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ПРОЦЕССАХ (ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)**

**Дубовик Е. С., Мишина М. М.**

**Резюме.** Изучены особенности иммунного и цитокинового статуса под воздействием светодиодного излучения синего и красного спектров и комплексного применения с антимикробными препаратами при гнойно-воспалительных процессах. Установлено, что при использовании комплексного применения антимикробных препаратов и светодиодного излучения на очаг воспаления после обработки антисептическим препаратом, иммунное состояние организма характеризуется значительным снижением степени выраженности воспалительных процессов и приводит к восстановлению характера, как местных, так и общих иммунных реакций с адекватным соотношением основных его звеньев.

**Ключевые слова:** гнойно-воспалительный процесс, иммуноцитокинный статус, светодиодное излучение.

UDC 612.017.1:535-2-026.613.63:535-2-026.613.114:616-002.3

**Effect of Blue and Red Spectrum Led Irradiation on Immunocytokine State at Purulent-Inflammatory Processes (Experimental Research)**

**Dubovyk O. S. , Mishyna M. M.**

**Abstract.** Despite the progress in development and improvement of the existing therapy methods of purulent-inflammatory processes, this problem remains the foreground in modern biology and medicine. The antimicrobial therapy with the use of incoherent LED irradiation is one of the perspective trends for solving this problem.

That is why the aim of the given work was the study of immune and cytokine states peculiarities under the effect of blue and red spectrum LED irradiation and complex application with antimicrobial preparations at purulent-inflammatory processes.

The object and methods of the research. Experimental research conducted on 64 mice of inbred lines BALB/cJLacSto. The experiments were carried out according to the national General Ethics Principles for Experiments on Animals (Ukraine, 2001) which are agreed upon by the principles of European Convention for the Protection of Vertebrate Animals used for Experimental and Other Scientific Purposes (Strasbourg, 18.03.1986). The immune-morphological research was conducted on the paraffin sections with thickness of 5-6 μm by the indirect method of Kuns according to Brosman technology. Immune cells were differentiated by means of monoclonal antibodies to different cell types of Serotec Company. The number of cytokines cells producer was calculated within sight of x400.

The results of the research and its consideration. Analyzing the dynamics of phagocytic number of neutrophils indices and their absorbency under the effect of blue and red spectrum LED irradiation *per se* and in complex with novapim it was stated that in experimental groups animals with inflammatory focus processed by antiseptic preparation and irradiation by blue LED, the integral phagocytosis indices did not practically differ from the animal group of positive control.

Under fluorescent study of preparations stained by acridine orange it was stated that after interaction with antigens *in vitro*, neutrophils formed extracellular grid-like structures which were well visualized. They can trap both latex specks and any antigen more effectively than a living cell. Thus, bacterial agents stimulate the formation of extracellular traps while neutrophil loses vitality but continues to perform a protective function.

As a result of study it was stated that animals' general immunity state in experimental groups was accompanied by pronounced lowering of the content of separate subpopulation of these cells: the number of all studied subpopulations of T-lymphocytes with differentiation markers CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, CD11<sup>+</sup>, CD18<sup>+</sup> was reliably lowered. Along with T-system oppression the increase of the number of CD22<sup>+</sup> B-lymphocytes is marked. This fact can be considered key receptors stimulating the signal passage during antigen stimulation. Analyzing the subpopulation composition of lymphocytes the state of killer site can be marked: CD8<sup>+</sup> number lowering.

Analyzing the effect of complex therapy with the use of LED irradiation it should be mentioned that all groups showed the renewal of the immunity cell site. The best indices were fixed in groups with inflammatory focus irradiation by red LED.

In the cytokine status determining it was stated that the reliable increase of IL-1 $\beta$  concentrations in infected animals was fixed both in blood serum and in tissues, and TNF-a was compared with the control group, and the level of the anti-inflammatory IL-4 interleukin was reliably lowered.

The carried out research of the inflammatory focus content allowed the establishing the fact that among inflammatory infiltrate cells the population of cells-producers of anti-inflammatory IL-1 $\beta$  cytokine increased while under the effect of blue light the number of these cells decreased; the anti-inflammatory reaction increased under the effect of red light but complex application of blue and red LEDs with novapim blocked the anti-inflammatory reaction and relieved the antigen load.

Conclusions. Thus, in complex application of antimicrobial preparations and LED irradiation on the inflammatory focus after antiseptic preparation processing the organism's immune state is characterized by sufficient lowering of the inflammatory processes level emphasis and leads to the renewal of the character of both local and general immune reactions with adequate correlation of its main sites.

**Keywords:** purulent-inflammatory processes, immunocytokine state, LED irradiation.

Стаття надійшла 23.08.2017 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs02.04.020

УДК 616-001.18-092.9: 577.175.5

Кузьмина И. Ю.<sup>1</sup>, Жуликова М. В.<sup>1</sup>, Божок Г. А.<sup>2</sup>

## ВЛИЯНИЕ ОБЩЕГО ОХЛАЖДЕНИЯ НА МОРФОМЕТРИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ ЯИЧНИКОВ И БУРОЙ ЖИРОВОЙ ТКАНИ У КРЫС В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

<sup>1</sup>Харьковский национальный медицинский университет

<sup>2</sup>Институт проблем криобиологии и криомедицины НАН Украины, Харьков

irina.u.kuzmina@gmail.com

Для изучения влияния общего охлаждения на морфометрические показатели яичников и бурой жировой ткани, проведены исследования на 40 белых самках крысах 4 недельного возраста линии Vistar, массой 30-40г, которые были разделены на 5 групп: 1-я - 8 крыс, которые подвергались постоянному холодовому воздействию (ПХВ); 2-я – 8 крыс, которым на фоне ПХВ проводили введение дегидроэпиандростендиола-сульфат (ДГА- сульфат), растворенного в 0,2 мл очищенного и стерилизованного оливкового масла; 3-я – 8 крыс, которым вызывали экспериментальный СПКЯ введением только ДГА- сульфата, без ПХВ; 4-я группа – 8 животных, которым вводили только оливковое масло без ДГА- сульфата и ПХВ; 5-я – 8 крыс, которым ничего не вводили - интактный контроль и не подвергали воздействию ПХВ. Установлено, что введение ДГА- сульфата 4-недельным самкам крыс на протяжении 25 суток приводит к возникновению кист в яичниках. Происходит активация БЖТ у крыс, подвергнутых ПХВ (при +4°C в течение 4 ч) на протяжении 25 суток. ПХВ на фоне введения ДГА- сульфата препятствует развитию кистозных изменений в яичниках крыс.

**Ключевые слова:** морфометрия, яичники, бурая жировая ткань, постоянное холодное воздействие.

**Связь работы с научными программами, планами, темами.** Работа является частью исследований, проводимых на кафедре патологической физиологии им. Д.Е. Альперна Харьковского национального медицинского университета (ХНМУ) по Государственной комплексной программе "Патогенез повреждающего действия на организм экзогенных факторов в современных условиях", № гос. регистрации 0115U000991.

**Введение.** Синдром поликистозных яичников (СПКЯ) заключается в овариальной дисфункции (нерегулярные месячные, ановуляция), связанной гиперандрогенией (ГА) и «поликистозной» морфо-

логией яичников. Этиологическими факторами данного заболевания, по мнению некоторых ученых, является нарушение гормональной регуляции, которая обусловлена первичной патологией гипофиза, гипоталамуса, коры надпочечников и приводит к избыточной продукции лютеинизирующего гормона (ЛГ) и андрогенов [1].

Одним из возможных факторов патогенеза СПКЯ в настоящее время называют нарушение функции жировой ткани, связанное с резистентностью к инсулину вызванного экзогенным введением дегидроэпиандростендиола-сульфат (ДГА-сульфат) [2].

**Целью исследования** явилось изучить морфометрические показатели яичников крыс на фоне постоянных холодных воздействий (ПХВ) и экспериментального моделирования СПКЯ на фоне введения ДГА- сульфата.

**Объект и методы исследования.** Эксперименты на животных проведены в соответствии с «Общими принципами экспериментов на животных», одобренными I Национальным конгрессом по биоэтике (20.09.01 г., Киев, Украина) и согласованными с положениями «Европейской Конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей».

Исследования проведены на 40 белых самках крысах 4 недельного возраста линии Vistar 27-дневного возраста, массой 30-40, которые были разделены на 5 групп: 1-я - 8 крыс, которые подвергались ПХВ; 2-я – 8 крыс, которым на фоне ПХВ проводили введение ДГА- сульфата, растворенного в 0,2 мл очищенного и стерилизованного оливкового масла; 3-я – 8 крыс, которым вызывали экспериментальный СПКЯ введением только ДГА- сульфата, без ПХВ; 4-я группа – 8 животных, которым вводили только оливковое масло без ДГА- сульфата и ПХВ; 5-я -8 крыс, которым ничего не вводили - интактный контроль и не подвергали воздействию ПХВ. Животные всех групп получали одинаковый рацион.

ПХВ здійснювали путем выдерживания животных в течение 4 часов в камере, в которой поддерживались световой режим и температура +4°C. Оставшиеся 20 ч животные находились при нормальных условиях температуры окружающей среды и светового режима. Крыс охлаждали ежедневно в течение 25 дней.

Крысам 2 и 3 групп моделировали поликистозный процесс в яичниках путем подкожного введения 8 мг / 100 г массы тела масляного раствора ДГА- сульфат, ежедневно, в течение 25 суток [2].

На 26 сутки животных забивали, забирали яичники и бурюю жировую ткань (БЖТ) из межлопаточной области. Органы фиксировали в 4% параформальдегиде (ПФА, Sigma) в течение 4 ч, после чего переносили на 12 часов в 25% раствор сахарозы на фосфатно-солевом буфере (PBS). Замораживали органы в монтирующей среде Tissue-Tek («Sakura», Япония) и до приготовления криостатных срезов хранили в жидком азоте.

Гистологическому исследованию подвергались БЖТ и яичники экспериментальных животных. Для приготовления криостатных срезов органы извлекали из низкотемпературного хранилища и изготавливали срезы ткани толщиной 5 мкм на криомикротоме MEV (Германия). Срезы окрашивали гематоксилином и эозином по стандартной методике.

Микрофотосъемку производили с помощью светооптического микроскопа с цифровой камерой Amscope IN300T (Китай). Морфометрический анализ фотографий серийных срезов, окрашенных гематоксилином и эозином, осуществляли с помощью программы для обработки изображений AxioVision Rel 4.7.

Подсчитывали количество адипоцитов БЖТ разных типов. Адипоциты разделили на 3 типа: А1 – содержащие одну большую липидную каплю; А2 – содержащие одну большую и несколько мелких липидных капель; А3 – содержащие множество мелких липидных капель. Подсчитывали 100 адипоцитов в разных срезах. Количество клеток каждого типа выражали в процентах от общего числа подсчитанных адипоцитов. В определение морфологических показателей яичников входили: среднее количество фолликулов разных типов, кист и желтых тел. Подсчеты производили на 15 срезах ткани яичников, полученных от каждого из экспериментальных животных. Показатели нормировали на 1 срез ткани.

Статистическую обработку результатов проводили с помощью программ «Excel» и «Statistica 10». Проверяли данные на нормальность распределения с помощью теста Колмогорова и Смирнова, использовали однофакторный дисперсионный

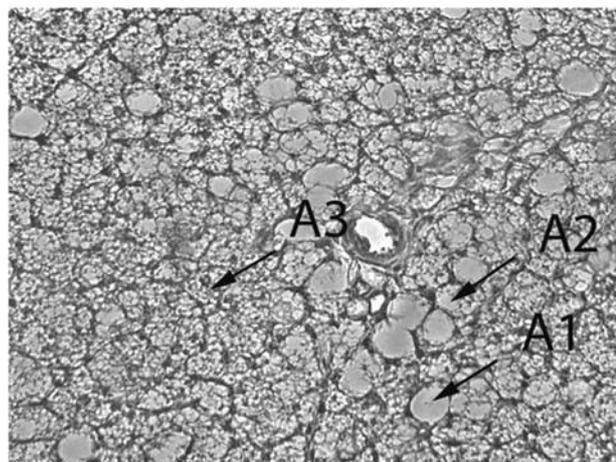
анализ для сравнения двух выборок, достоверными считались различия при  $p < 0,05$ . Количественные данные представляли в виде среднего значения  $\pm$  стандартное отклонение.

**Результаты исследований и их обсуждение.**

БЖТ состоит из специализированных адипоцитов, отличающихся от адипоцитов белой жировой ткани. Клетки БЖТ имеют средних размеров нормохромное ядро с несколькими ядрышками, обычно расположенное по центру. Ядро окружено жировыми каплями, хорошо отграниченными друг от друга. За счет этого клетки выглядят «многокамерными» (рис. 1). Изредка присутствуют клетки с одной крупной жировой вакуолью и смещенным к мембране ядром. Эти клетки мы обозначали как адипоцит 1 типа (А1). Также встречаются адипоциты, имеющие крупную жировую вакуоль, окруженную несколькими мелкими (адипоциты 2 типа, А2). Клетки, которые содержат множество мелких жировых капель в цитоплазме, мы обозначали как адипоциты 3 типа (А3).

БЖТ имеет бурый цвет за счет обильной васкуляризации и наличия в клетках множества митохондрий, содержащих цитохромы.

Ежедневное помещение крыс в условия общего охлаждения (4 ч при +4°C) приводило к изменению цитоморфологических характеристик БЖТ. В группе 1 (ПХВ) наблюдалось уменьшение количества адипоцитов 1 и 2 типа по сравнению с интактной тканью. Визуально, ткань приобретала более плотную упаковку и выраженный буро-коричневый цвет.

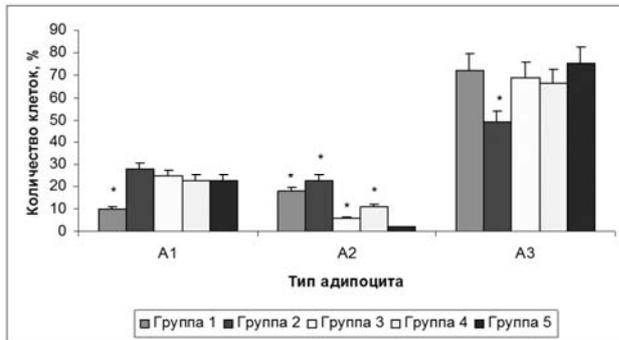


**Рис. 1.** БЖТ крысы из группы 5 (интактный контроль).

Обозначения адипоцитов:

А1 – содержащий одну большую липидную каплю; А2 – содержащий одну большую и несколько мелких липидных капель; А3 – содержащий множество мелких липидных капель. Окраска: гематоксилин и эозин.

Ув. x200



**Рис. 2.** Кількість адипоцитів різних типів в БЖТ крис. Кількість кліток кожного типу виражали в процентах від загального числа підрахованих адипоцитів.

**Примечание:** \* – различия достоверны по отношению к интактному контролю,  $p < 0,05$

У животных 2 группы, которым проводили введение ДГА- сульфата в условиях общего охлаждения, наблюдались признаки, характерные для интактной ткани: сохранялись клетки с крупными жировыми вакуолями. При этом участки с плотно упакованными адипоцитами с мелкими жировыми включениями (A1) перемежались зонами, представленными адипоцитами 1 и 2 типа.

На фоне введения ДГА- сульфата без ПХВ (3 группа) в БЖТ сохранялись основные морфологические признаки, характерные для 4 и 5 группы животных.

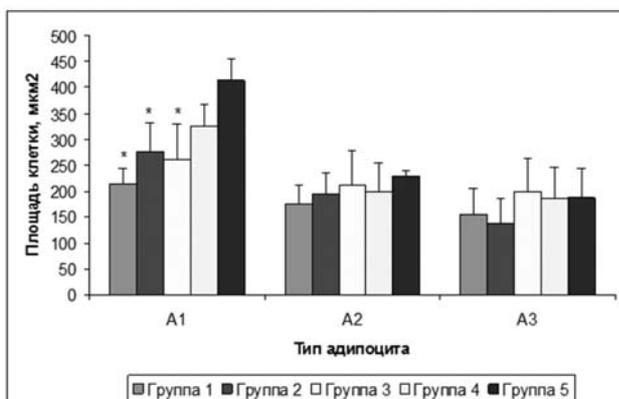
Морфометрический анализ позволил провести количественную оценку изменений цитоморфологического профиля БЖТ при использованных воздействиях. Установлено достоверное уменьшение количества клеток A1 типа в БЖТ животных с ПХВ (1 группа) и клеток A3 в БЖТ животных с ПХВ+ ДГА- сульфат (2 группа) по сравнению с интактным контролем (рис. 2).

Интересная особенность наблюдалась в отношении изменения количества клеток типа A2. Во всех 4 экспериментальных группах количество данных адипоцитов было достоверно выше значений интактного контроля. Определенные нами клетки A2 как адипоциты с одной крупной жировой вакуолью и несколькими мелкими, по-видимому, являются «переходным» типом между A1 – запасными адипоцитами и A3 – функционально-активными адипоцитами. Увеличение количества таких клеток, возможно, отражает состояние функциональной нагрузки на БЖТ в условиях применения внешних воздействий (охлаждение, стресс от инъекции ДГА- сульфата или оливкового масла).

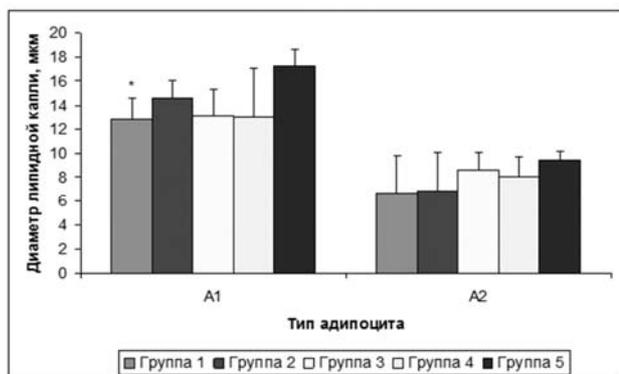
Изменения происходили не только в количественном соотношении типов адипоцитов, но и в показателях площади и диаметра липидных капель (рис. 3, а; б).

Установлено достоверное уменьшение площади адипоцитов A1 после применения ПХВ и введения ДГА- сульфата (группы 1, 2 и 3). В адипоцитах этого же типа наблюдалось достоверное уменьшение диаметра липидных вакуолей в группе животных, подвергнутых ПХВ.

Обобщая результаты, можно отметить, что под воздействием холода в БЖТ животных происходят адаптивные реакции, направленные на мобилизацию липидных запасов для генерации тепла. Это выражается в уменьшении количества клеток с большими липидными каплями (A1), появлении клеток с многокамерной структурой (A2), уменьшении площади клеток и диаметра липидных капель в них. Полученные нами результаты совпадают с данными других авторов, которые наблюдали сходные морфологические изменения БЖТ у крыс при долгосрочных холодных воздействиях [3]. При введении ДГА- сульфата наблюдаются изме-



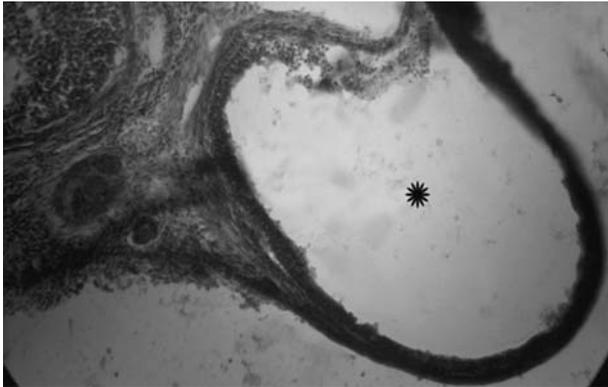
А



Б

**Рис. 3.** Площадь адипоцитов разных типов (А) и диаметр липидных капель (Б).

**Примечание:** \* – различия достоверны по отношению к интактному контролю,  $p < 0,05$



**Рис. 4.** Репрезентативна фотографія кисти яєчника у крыси 3 групи.  
\* – кистозна порожнина. Окраска: гематоксилин і еозин. Ув. x40

нення, які так же можна охарактеризувати як активацію БЖТ. Раніше було показано участь ДГА- сульфата в ряду метаболічних шляхів, затрагиваючих ліпідний і вуглеводний обмін. Крім того, доведено підвищення вмісту мітохондріальних білків в БЖТ під дією даного гормону.

Нами була вибрана модель, яка поєднує введення ДГА- сульфата і активацію БЖТ природним способом – холодним впливом. Наявність кист в яєчниках тварин (**рис. 4**) спостерігалась в єдиній групі – з введенням ДГА- сульфата (група 3).

Кількісні морфометричні показателі яєчників крыс експериментальних і інтактної групи представлені в **таблиці**.

Установлено, що в групах з введенням ДГА- сульфата (групи 2 і 3) спостерігалось збільшення кількості преантральних і антральних фолликулів. 3-я група (ДГЭА без охолодження) також характеризувалась підвищеним кількістю атретических фолликулів.

Наші результати збігаються з отриманими раніше даними про стимуляцію андрогенами росту вторинних фолликулів [4]. Наприклад, в культурі

*in vitro* обробка преантральних фолликулів андрогенами стимулювала їх ріст [5].

Незважаючи на те, що в групі, підв'язаній до охолодження на фоні введення ДГА- сульфата (група 2), також збільшується кількість преантральних і антральних фолликулів, кист в яєчниках не спостерігаються. Це може свідчити про захисний вплив активованої БЖТ на регуляцію процесу дозрівання фолликулів. Відомо, що крыси, яким вводили екзогенний ДГА- сульфат, характеризуються значимим зниженням показателів енергетичного обміну і активності БЖТ, яке виражається в зменшенні експресії гена білка термогеніна (UCP1) і мітохондріального білка OXPHOS [3]. Крім того, у таких крыс було відзначено значиме зниження рівня циркулюючого адипонектину [6].

Механізм впливу БЖТ на ДГА- сульфат - індукційне кистоутворення в яєчниках, можливо, пов'язане з секрецією адипокінів (лептіна, адипонектину) і інших системних регуляторів метаболізму, так як рівень адипонектину зменшується у жінок з СПКЯ [7]. Можливо, активація БЖТ шляхом тривалого холодного впливу призводить до підвищення рівня адипокінів, які опосередковано можуть впливати на секрецію гормонів репродукції і перешкодити розвитку кистозних змін в яєчниках.

**Висновки**

1. Гістологічний аналіз дозволяє зробити висновок про активацію БЖТ у крыс, підв'язаних ПХВ (при +4°C впродовж 4 ч) протягом 25 днів.
2. Введення ДГА- сульфата 4-тижневим самкам крыс протягом 25 днів призводить до виникнення кист в яєчниках.
3. ПХВ на фоні введення ДГА- сульфата перешкоджає розвитку кистозних змін в яєчниках крыс.

**Перспективи подальших досліджень** заключаються в дослідженні низькотемпературного впливу на стан гормонального статусу крыс, викликаного експериментальним СПКЯ.

**Таблиця** – Кількість структурних елементів яєчників крыс різних груп (нормовані на 1 срез)

Група	Типи фолликулів					Жовте тіло	Кисти
	Примордіальний	Первинний	Преантральний+антральний	Зрілий	Атретический		
1	3,9±0,5	2,0±0,1	3,3±0,3	0,4±0,02	2,5±0,1	0,2±0,09	-
2	3,8±0,4	2,3±0,3	5,7±0,4*	0,1±0,01	2,2±0,3	0,2±0,1	-
3	4,2±0,6	2,5±0,2	4,1±0,2*	-	3,1±0,1*	0,1±0,08*	0,7±0,3*
5 (контроль)	3,8±0,4	1,9±0,3	3,2±0,4	0,2±0,04	2,1±0,2	0,2±0,02	-

**Примечание:** \* – різниця достовірна по відношенню до інтактного контролю, p<0,05.

## References

1. Hopchuk EN. Korrektsiya hiperandrohennykh narusheniy u zhenshchin s sindromom polikistoznykh yaichnikov. *Zdorove zhenshchiny: vseukr nauch-prakt zhurnal*. 2010; 8: 128–31. [Russian].
2. Patent 3527 Ukraine, МПК G09B 23/28(2006.01). Sposib modelyuvannya sindromu polikistoznykh yayechnikiv / IYu Kuzmina, OV Nikolayeva, MV Zhulikova. № u2017 0352711/04/17; opubl.07.08.2017. [Ukrainian].
3. Yuan X, Hu T, Zhao H, Huang Y, Ye R, Lin J, Zhang C, Zhang H, et al. Brown adipose tissue transplantation ameliorates polycystic ovary syndrome *Proc Natl Acad Sci USA*. 2016 Mar 8; 113 (10): 2708-13. PMID: 26903641. PMCID: PMC4790997. DOI: 10.1073/pnas.1523236113.
4. Cameron IL, Smith RE. Cytological responses of brown fat tissue in cold-exposed rats. *J Cell Biol*. 1964 Oct; 23: 89-100. PMID: 14228521. PMCID: PMC2106505.
5. Cleary MP. The antiobesity effect of dehydroepiandrosterone in rats. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1991 Jan; 196 (1): 8-16. PMID: 1824576
6. Farquhar C, Brown J, Marjoribanks J. Laparoscopic drilling by diathermy or laser for ovulation induction in anovulatory polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Jun 13; 6: CD001122. PMID: 22696324. DOI: 10.1002/14651858.CD001122.pub4.
7. Yildiz BO, Bozdogan G, Yapici Z, Esinler I, Yarali II. Prevalence, phenotype and cardiometabolic risk of polycystic ovary syndrome under different diagnostic criteria. *Mum Reprod*. 2012 Oct; 27 (10): 3067-73. PMID: 22777527. DOI: 10.1093/humrep/des232.

УДК 616-001.18-092.9: 577.175.5

### ВПЛИВ ЗАГАЛЬНОГО ОХОЛОДЖЕННЯ НА МОРФОМЕТРИЧНІ ПОКАЗНИКИ ЯЄЧНИКІВ ТА БУРОЇ ЖИРОВОЇ ТКАНИНИ У ЩУРІВ В ЕКСПЕРИМЕНТІ

Кузьміна І. Ю., Жулікова М. В., Божок Г. А.

**Резюме.** Для вивчення впливу загального охолодження на морфометричні показники яєчників і бурої жирової тканини (БЖТ), проведені дослідження на 40 білих самках щурів 4 тижневого віку лінії Vistar, масою 30-40г, які були розділені на 5 груп: 1-а - 8 щурів, які піддавалися постійному впливові холоду (ПВХ); 2-а - 8 щурів, яким на тлі ПВХ проводили введення дегідроепіандростендіола-сульфату (ДГА-сульфату), розчиненого в 0,2 мл очищеного і стерилізованого оливкового масла; 3-тя - 8 щурів, яким викликали експериментальний СПКЯ введенням тільки ДГА-сульфату, без ПВХ; 4-а група - 8 тварин, яким вводили тільки оливкове масло без ДГА-сульфату і ПВХ; 5-а - 8 щурів, яким нічого не вводили - інтактний контроль і не піддавали дії ПВХ. Встановлено, що введення ДГА-сульфату 4-тижневим самкам щурів протягом 25 діб призводить до виникнення кіст в яєчниках. Відбувається активація БЖТ у щурів, підданих ПВХ при +4 С на протязі 25 діб. ПВХ на тлі введення ДГА-сульфату перешкоджає розвитку кістозних змін у яєчниках у щурів.

**Ключові слова:** морфометрія, яєчники, бура жирова тканина, постійний холодний вплив.

UDC 616-001.18-092.9: 577.175.5

### Influence of General Cooling on Morphometric Indicators of Ovarians and Brown Fatty Tissue in Rats in Experiment

Kuzmina I. Yu., Zhulikova M. V., Bozhok G. A.

**Abstract.** To study the effect of total cooling on the morphometric parameters of the ovaries and brown fatty tissue (BFT), we carried out studies of 40 white 4-week-old female rats of the Vistar line, weighing 30-40, which were divided into 5 groups: 1st-8 rats, which were subjected to constant cold exposure (CCE); the 2nd – 8 rats who were injected with dehydroepiandrosterone-sulfate (DHA-sulfate) dissolved in 0.2 ml of purified and sterilized olive oil against the background of CCE; the 3rd – 8 rats, who were induced with experimental polycystic ovary syndrome (PCOS) by administration of only DHA-sulfate, without CCE; the 4th group – 8 animals, who received only olive oil without DHA-sulfate and CCE; and the 5<sup>th</sup> group comprised 8 rats, who did not receive anything: neither intact control nor CCE exposure.

The CCE was carried out by holding the animals for 4 hours in a chamber where the light regime and temperature of + 4 ° C. The remaining 20 h animals were in normal conditions of ambient temperature and light conditions. The rats were cooled daily for 25 days. At the 26th day, the animals were sacrificed; the ovaries and BFT were taken from the interscapular area. The organs were fixed in 4% paraformaldehyde for 4 hours, after which it was transferred for 12 hours to a 25% sucrose solution on phosphate buffered saline (PBS). The organs in the mounting medium Tissue-Tek, were frozen and before the preparation of the cryostat sections were stored in nitrogen liquid. Histological examination was performed on BFT and ovaries of experimental animals.

For the preparation of cryostat sections, the organs were removed from the low-temperature storage and fabric sections were made with the thickness of 5  $\mu\text{m}$  on the cryovicrotome MEV (Germany). Sections were stained with hematoxylin and eosin according to the standard procedure. The number of adipocytes of BFT of different types was counted. The daily placement of rats in conditions of general cooling (4 h at + 4 ° C) led to a change in the cytomorphological characteristics of BFT. In group 1, there was a decrease in the number of type 1 and type 2 adipocytes in comparison with intact tissue. Visually, the tissue acquired a denser package and a pronounced brownish-brown color. Animals of the 2nd group, who underwent DHA- sulfate administration in conditions of general cooling, had sign characteristics of intact tissue: cells with large fat vacuoles were preserved. In this case, areas with tightly packed adipocytes with small fatty inclusions (A1) were alternated with zones represented by type 1 and type 2 adipocytes. Against the background of the introduction of DHA-sulfate without CCE (group 3), the main morphological features characteristic of groups 4 and 5 were preserved in BFT. Morphometric analysis allowed making a quantitative assessment of the changes in the cytomorphological profile of the BFT under the applied effects. A significant decrease in the number of A1 type cells in BFT animals with CCE (group 1) and A3 cells in BFT animals with CCE + DHA-sulfate (group 2) was found in comparison with the intact control. Changes occurred not only in the quantitative ratio of the types of adipocytes, but also in terms of area and diameter of lipid droplets.

Summarizing the results, it can be noted that under the influence of cold occur adaptive reactions in the BFT animals. These reactions are aimed at mobilizing lipid stocks to generate heat. It was found that the administration of DHA sulfate to 4-week-old female rats for 25 days leads to the development of cysts in the ovaries. Activation of BFT in rats subjected to CCE (at +4 C for 4 hours) was performed for 25 days. CCE on the background of the introduction of DHA-sulfate prevents the development of cystic changes in the ovaries of rats.

**Keywords:** morphometry, ovaries, brown fatty tissue, constant cold exposure.

Стаття надійшла 19.08.2017 р.

*Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування*

DOI: 10.26693/jmbs02.04.026

УДК 611.716.1:611.92]-013-018-053.15

Ошурко А. П., Олійник І. Ю.

## МОРФОГЕНЕЗ ВЕРХНЬОЇ ЩЕЛЕПИ ТА ПРИЛЕГЛИХ СТРУКТУР ЩЕЛЕПНО-ЛИЦЕВОЇ ДІЛЯНКИ В ПЕРЕДПЛОДІВ ЛЮДИНИ 7-9 ТИЖНІВ ВНУТРІШНЬОУТРОБНОГО РОЗВИТКУ

ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет», Чернівці

olijnyk1961@gmail.com  
anatoliystudent@gmail.com

У ході дослідження 39 передплідів людини 14,0–41,0 мм тим'яно-куприкової довжини, які загинули від причин, не пов'язаних із захворюваннями щелепно-лицевої ділянки та розвивалися в матці за відсутності впливів явно виражених шкідливих чинників зовнішнього і внутрішнього середовища, вивчено особливості морфогенезу верхньої щелепи та окремих структур щелепно-лицевої ділянки впродовж 7-9 тижнів пренатального онтогенезу. Описано динаміку розвитку зачатків верхньої та нижньої щелеп; структур щелепно-лицевої ділянки; м'яких тканин ясен, губ і щік, присінка ротової порожнини та вторинної ротової порожнини.

**Ключові слова:** передплід, верхня щелепа, щелепно-лицева ділянка, пренатальний онтогенез, людина.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дослідження проведено в рамках виконання фрагменту планової комплексної науково-дослідної роботи «Закономірності морфогенезу та структурно-функціональні особливості тканин і органів в онтогенезі людини», № державної реєстрації 0116U002938.

**Вступ.** Зацікавлення щодо дослідження морфогенезу верхньої щелепи та окремих структур щелепно-лицевої ділянки у пренатальному онтогенезі людини ініційоване подальшим розширенням напрацювань щодо індивідуальної анатомічної мінливості органів, систем та форми тіла людини [9, 20], які разом із нарощенням у наукових розробках інтегративного підходу [7, 8], є фундаментом медицини. Ранній пренатальний онтогенез органів та структур щелепно-лицевої ділянки людини вивчений нами із застосуванням градації періодів внутрішньоутробного розвитку (ВУР) на основі класичної періодизації ембріогенезу і післязародкового онтогенезу людини Г.А. Шмидта (1972), яка визначає: зародковий період – тривалістю 45 діб, передпловий період – тривалістю 30 діб та плодовий період – 192 доби [15].

Розуміння основоположних принципів, що пов'язані з розвитком структур щелепно-лицевої ділянки має важливе практичне значення в щелепно-лицевій хірургії, стоматології та педіатрії [19]. Уточнення часу появи тих чи інших внутрішньоутробних перетворень, які в цілому забезпечують системогенез плода, є надзвичайно важливим для практичної охорони здоров'я [6]. У пренатальному періоді онтогенезу людини дослідження нормального розвитку тканин та органів у хронологічному аспекті дозволяє виявити поряд із загальнобіологічними закономірностями їх морфогенезу (нормальне формування) виникнення анатомічних варіантів та вроджених вад, які виникають під впливом екзо- і ендогенних факторів у критичні періоди ембріогенезу переважно на ранніх етапах пренатального розвитку людини [6, 10, 13, 18, 21].

Розвиток кісток черепа подібний до розвитку інших частин скелета і має низку характерних особливостей щодо утворення зябрових дуг, а також має тісний зв'язок між процесами розвитку лицевого відділу голови та формуванням і розвитком суміжних органів [1]. Нові дані щодо формування та розвитку кісткової системи людини містяться в науковій літературі останніх років [2, 5, 11, 12], зокрема, й щодо розвитку кісток черепа [14, 16, 17]. Спираючись на вивчення наукової літератури автори [12] дійшли висновку, що верхня щелепа в перинатальному періоді онтогенезу характеризується різноманітністю топічного положення її відростків і стінок та зумовлює потребу подальших анатомічних досліджень її пренатального онтогенезу. Саме з цих позицій нами [9], започатковано новий цикл досліджень морфогенезу верхньої щелепи та окремих структур щелепно-лицевої ділянки людини з описом особливостей його перебігу в зародковому періоді пренатального онтогенезу. Завершивши перший етап, у роботі [9], як перспективу подальших досліджень ми визнали доцільним продовжити дослідження особливостей морфогенезу щелепно-лицевої ділянки в динаміці перебігу передплового періоду онтогенезу людини на 7-9 тижнях ВУР.

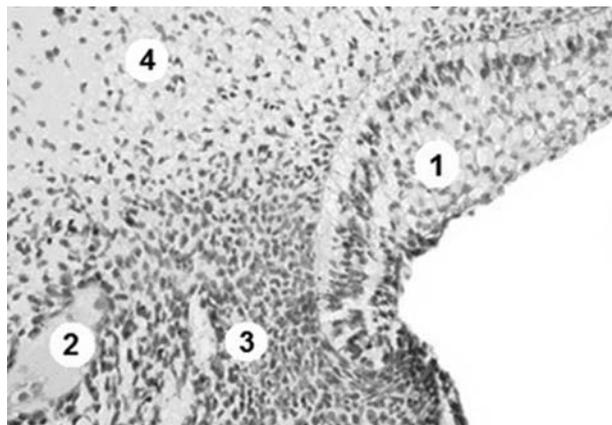
Тому метою роботи було дослідження особливостей морфогенезу верхньої щелепи та окремих структур щелепно-лицевої ділянки людини в динаміці 7-9 тижнів пренатального онтогенезу.

**Об'єкт і методи дослідження.** Дослідження проведено на 39 серіях гістологічних препаратів передплодів (Пп) людини 14,0–41,0 мм тім'янокуприкової довжини (ТКД); 7-9 тижнів ВУР, які загинули від причин, не пов'язаних із захворюваннями щелепно-лицевої ділянки та розвивалися в матці за відсутності впливів явно виражених шкідливих чинників зовнішнього і внутрішнього середовища. Матеріал одержували з акушерсько-гінекологічних відділень лікувальних закладів м. Чернівці та області. Всі дослідження проведено з дотриманням основних положень GCP (1996), Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (від 04.04.1997), Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964-2013), наказів МОЗ України № 690 від 23.09.2009, № 616 від 03.08.2012. У дослідженні були використані методи макроскопії, морфометрії, виготовлення і мікроскопії серій послідовних гістологічних зрізів Пп людини та гістохімічні методи.

**Результати досліджень та їх обговорення.** Вивчення синтопії та морфологічних особливостей органів та структур щелепно-лицевої ділянки Пп людини 7-го тижня ВУР (14,0-20,0 мм ТКД) свідчить про те, що на даному етапі пренатального розвитку вже чіткіше визначаються зовнішні ознаки формування вісцерального відділу голови, внаслідок чого останній набуває людських рис, що

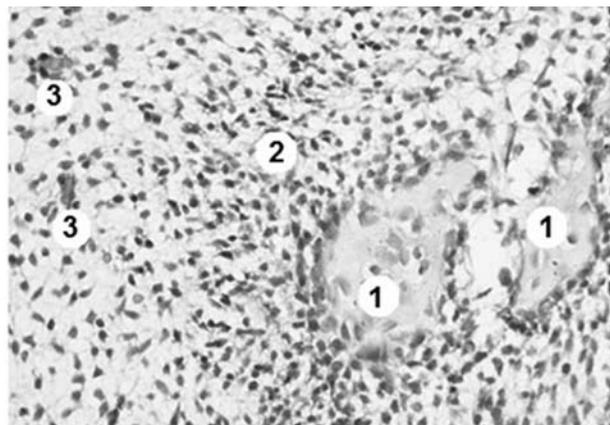
підтверджує більш ранні повідомлення авторів [3, 4]. Аналіз серійних зрізів Пп цього віку свідчить про подальші якісні перетворення в основних закладах щелепно-лицевого апарату. Перш за все, слід вказати на те, що у Пп 16,0-17,0 мм ТКД (45-46 доби) у складі епітелію, що вистилає нижню і верхню щелепи з боку первинної ротової порожнини, виявляються невеликі потовщення, що занурюються у прилеглу мезенхіму, які представляють собою зачатки вестибулярних пластинок (рис. 1, 2).

На серійних гістологічних зрізах Пп 7-го тижня ВУР у зачатку нижньої щелепи чітко візуалізуються острівці хряща Меккеля, вентральні кінці якого продовжують зближуватися в ділянці підборіддя. Більш зрілими стали і компоненти самої хрящової тканини, причому ступінь їх диференціювання в гістотопографічному плані з медіальної і латеральної сторін неоднаковий. Крім цього, хондробласти обох зон відрізняються формою, розмірами та мають інше ядерно-цитоплазматичне співвідношення. Хондроцити, розташовані медіально, більш округлі, містять кулясті ядра, що локалізуються у клітинах переважно ексцентрично. Вздовж усього хряща, на периферії, знаходяться клітини овальної форми, що характерно для хондрогенних клітин, які беруть участь, як ми вважаємо, у формуванні охрястя. Основний компонент міжклітинної речовини хрящової тканини проявляє базофілію. Звертає на себе увагу і той факт, що серед структур нижньощелепних закладок виразніше, ніж у зародків попередніх стадій ВУР, виявляються вогнища остеогенезу, що локалізуються ззовні від хряща Меккеля у вигляді окремих острівців з явними ознаками мінералізації,



**Рис. 1.** Сагітальний зріз зачатка верхньої щелепи (фрагмент) Пп людини 17,0 мм ТКД; 46 доба (7-й тиждень ВУР). Забарвлення гематоксиліном і еозином. Мікрофотографія. Зб. 200<sup>x</sup>:

1 – вестибулярна пластинка з вираженою проліферацією багатoshарового епітелію; 2 – остеогенний острівець зачатка верхньої щелепи; 3 – кров'яний острівець у вигляді скупчень мегалобластів; 4 – прилегла мезенхіма



**Рис. 2.** Фрагмент зачатка нижньої щелепи Пп людини 17,0 мм ТКД; 46 доба (7-й тиждень ВУР; сагітальний зріз). Забарвлення гематоксиліном і еозином. Мікрофотографія. Зб. 200<sup>x</sup>:

1 – остеогенні острівці; 2 – прилегла до остеогенних острівців мезенхіма; 3 – кров'яні острівці

яка стає особливо помітною наприкінці 7-го тижня розвитку. По периферії мінералізованих острівців кісткової тканини локалізуються щільно прилеглі один до одного остеобласти, форма яких різна: від овоїдної до трапецієподібної (див. рис. 2).

При порівнянні морфології окремих остеогенних острівців увагу привертає те, що останні відрізняються між собою за ступенем свого розвитку, розмірами, кількістю "замурованих" у міжклітинний матрикс клітин, ступенем мінералізації вогнищ остеогенезу, на що вказує відмінність тинкторіальних властивостей складових їх структур. Ймовірно, що мінералізація остеогенних острівців відбувається асинхронно, повторюючи динаміку формотворчих процесів нижньощелепних відростків. Нами виявлено, що інтенсивніше фарбуються ті їх ділянки, які розташовуються ближче до хряща Меккеля. На нашу думку, останнє пов'язано з реципрокними відносинами, що складаються між структурами хряща Меккеля, які беруть участь у формоутворенні нижньої щелепи, і остеогенними компонентами, що диференціюються. Навколо остеогенних острівців локалізується конденсована мезенхіма (див. рис. 2), яка бере участь в остеогенезі.

Розташовані всередині остеогенних острівців клітини, набувають подовжену зірчасту форму з тією чи іншою кількістю коротких відростків. Цитоплазма таких клітин забарвлюється основними барвниками менш інтенсивно, ніж у остеобластів навколо острівців (див. рис. 2). Вони розташовуються поодинокі, перебуваючи у своєрідних лакунах, які повторюють форму клітин. Внаслідок дії фіксатора розміри клітин стають помітно менше лакунарних утворень, у зв'язку з чим навколо них видно світлі безбарвні проміжки. Оцінюючи специфічну форму таких клітин, їхню ізольованість між собою міжклітинною речовиною, їх уже можна з певним ступенем впевненості назвати остеоцитами, що знаходяться на різних етапах зрілості (диференціювання).

Водночас, з розвитком нижньої щелепи, відповідні якісні морфологічні зміни відбуваються і в зачатках верхньої щелепи. До кінця 7-го тижня (Пп 19,0-20,0 мм ТКД) її новосформовані верхньощелепні, латеральні і медіальні носові відростки вже щільно контактують між собою, внаслідок чого можна говорити про ознаки завершення формування зачатка верхньої щелепи. На відміну від нижньої щелепи у верхньощелепних зачатках остеогенні острівці менш виражені (див. рис. 1, 2) та відсутні хрящові зачатки.

Основа ясен, губ і щік утворена мезенхімою з характерною для неї структурною організацією. Слід зазначити, що, як і на попередніх етапах розвитку, щільність розташування клітин мезенхіми та

їх морфологічні особливості неоднакові в різних зонах зазначених органних утворень. Для мезенхімних клітин найбільш виразні проліферативні процеси здійснюються в біляепітеліальній зоні, а в нижньощелепних зачатках, окрім цього, і навколо хрящів Меккеля та навколо остеогенних зачатків.

Органні зачатки, що формують щелепно-лицевий апарат, покриті епітелієм, характер будови якого різний як зовні, так і з боку ротової порожнини. Так, шкірна поверхня губ і щік покрита 1-2-шаровим епітелієм, а при переході на майбутню облямівку губ кількість шарів клітин зростає. Слизова оболонка ротової порожнини на цьому етапі розвитку також вистелена багатошаровим епітелієм. Внаслідок виражених проліферативних процесів епітелій між мезенхімною основою губ та щік (з одного боку) і яснами (з іншого) утворює суцільні тяжі, що заповнюють увесь губо- і щічно-ясенний простір як зверху, так і знизу. У продовження цього губо- і щічно-ясенні (вестибулярні) пластинки стають більш вираженими, ніж на попередньому етапі розвитку. В їх епітелії вже відзначається наявність невеликих заглиблень, що відокремлюють губи і щоки від ясен. У морфологічному плані епітелій, що заповнює губо- і щічно-ясенні простори, характеризується вертикальним поліморфізмом утворюючих його клітин. У ньому чітко розрізняються базальний, супрабазальний і поверхневий шари. Форма клітин базального шару призматична або кубічна. У супрабазальному шарі вони стають полігональними і набувають відростки, а в поверхневому шарі намічається сплюснення клітин.

Наприкінці 7-го тижня ембріогенезу в нижній щелепі та зачатках верхньощелепних відростків, що зближуються, відзначається утворення зубних пластинок, які на зрізах виглядають у вигляді суцільних епітеліальних тяжів, що складаються з щільно упакованих клітин, що занурюються в ясна з боку їх дистальних кінців (рис. 3). Товщина зубних пластинок у проксимально-дистальному напрямку не однакова: дистальні кінці трохи ширші від проксимальних.

Останнє, очевидно, пов'язано з більш високими темпами проліферативних процесів у дистальних їх відділах у зв'язку з наміченим формуванням зубних бруньок, що мають вигляд невеликих колбоподібних утворень та сформовані епітеліальними клітинами. Прилегла до зубних бруньок мезенхіма ущільнена. У нижній щелепі виявляються прилеглі до дистальних відділів зубної пластинки конденсати мезенхіми, які очевидно слід вважати зачатками зубних сосочків (див. рис. 3).

Новою ознакою, що характеризує прогресивні перетворення зачатків щелепно-лицевого апарату людини упродовж 7-го тижня ВУР, є початок

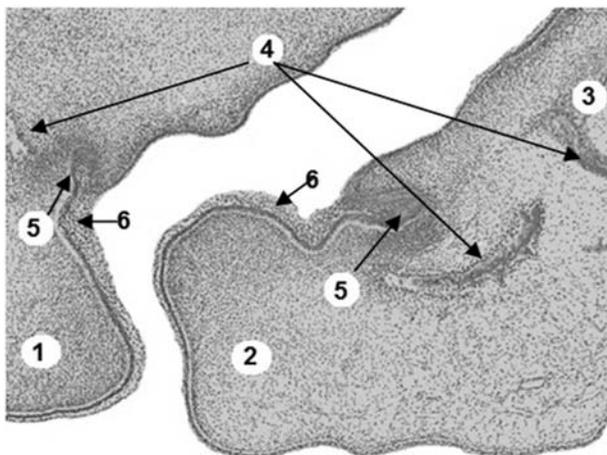
формування м'яких та жувальних м'язів, які представлені міобластами.

Описані вище морфологічні перетворення в зачатках складових щелепно-лищевого апарату супроводжуються посиленням перебігом у них процесів формування судин. Зокрема, у мезенхімі, що становить основу для формування губ, щік, ясен та локалізована між кістковими острівцями і розташована навколо хрящів Меккеля, динаміка цього процесу, як і на попередніх етапах ембріогенезу, простежується за різним ступенем розвитку судинної сітки. Тут мають місце так звані обмінні канали, протокапіляри і кров'яні острівці, що місцями зливаються між собою. Формені елементи крові в обмінних каналах і протокапілярах ще відсутні, але у кров'яних острівцях активно відбувається гемопоез (див. рис. 2). Серед клітин кров'яних острівців виявляються мегалобласти і еритробласти різного ступеня зрілості, у зв'язку з чим цитоплазма останніх відрізняється тинкторіальними особливостями.

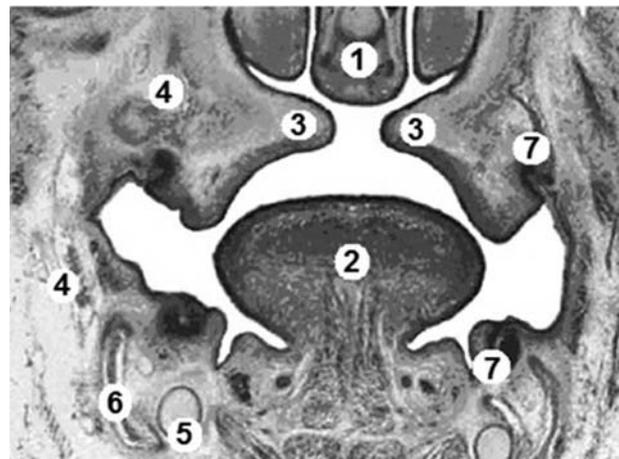
Дослідження препаратів Пп людини 8-го тижня ВУР (21,0-30,0 мм ТКД) свідчить про високий темп ембріогенезу, що супроводжується вираженими поетапними динамічними якісними і кількісними перетвореннями у формуванні структур різних органних зачатків щелепно-лищевої ділянки. Вивченням серій гістологічних зрізів Пп 21,0-26,0 мм ТКД встановлено низку нових ознак, що з'являються на початку 8-го тижня розвитку. Так, на органно-му рівні, внаслідок зближення відростків, що

формують верхню щелепу, закінчується утворення верхньої губи, а в нижній щелепі продовжується зближення вентральних кінців хрящів Меккеля. Виявляються чіткі сформовані структури піднебінних відростків, які починають займати горизонтальне положення, розташовуючись білатерально над язиком. Мікроскопічно в серійних гістологічних зрізах піднебінних відростків вже визначаються перші остеогенні структури. Над піднебінними відростками, що зближуються між собою, вверх і медіально знаходиться зачаток носової перегородки, в якій теж виявляються вогнища остеогенезу (рис. 4).

Більш виразними стають формотворчі процеси присінка ротової порожнини. Утворені багат шаровим епітелієм вестибулярні пластинки у вигляді паралельно розташованих тяжів відділяють губи і щоки від ясен. У них виявляються неглибокі борозни, що є свідченням виокремлення ясенної поверхні губ та, відповідно, лабіальної поверхні ясен, які вистилає багат шаровий епітелій. У первинній ротовій порожнині розміщений досить великих розмірів язик. На його дорзальній поверхні з'являються сосочки. М'які тканини губ і щік утворені мезенхімою, яка піддається дивергентному диференціюванню. Із зовнішньої сторони губи і щоки покриті 2-3 шарами епітелію. У поверхневих шарах епітеліального пласта, що вистилає присінок ротової порожнини, намічається сплюснення його клітин із збільшенням числа епітеліоцитів, що піддаються перетворенням, характерним для апоптозу.



**Рис. 3.** Фрагмент гістологічного зрізу голови Пп людини 20,0 мм ТКД (7 тижнів ВУР; сагітальний зріз). Забарвлення гематоксиліном і еозином. Мікрофотографія. Зб. 70<sup>x</sup>:  
1 – зачаток верхньої щелепи; 2 – зачаток нижньої щелепи; 3 – зачаток хряща Меккеля; 4 – ділянки остеогенезу; 5 – зубні пластинки з зачатками зубних бруньок (братиме участь в утворенні зубних сосочків); 6 – вестибулярні пластинки



**Рис. 4.** Фронтальний зріз голови Пп людини 26,0 мм ТКД (8 тижнів ВУР). Забарвлення гематоксиліном і еозином. Мікрофотографія. Зб. 40<sup>x</sup>:  
1 – носова перегородка, 2 – язик, 3 – піднебінні відростки; 4 – вогнища остеогенезу в зачатках верхньої та нижньої щелеп; 5 – хрящ Меккеля; 6 – зачаток альвеолярних відростків, 7 – зубні бруньки у верхній і нижній щелепі

Особливо гостро це помітно у клітинах, що локалізуються на дні новосформованого присінка рота. Кількість клітинних шарів при переході епітелію на задню поверхню ясен помітно зменшується. В обох щелепах на серійних зрізах чітко видно зубні пластинки, що занурюються у прилеглу мезенхіму ясен у вигляді тяжів, на зовнішній поверхні яких формуються зубні бруньки (рис. 5).

Наприкінці 8-го тижня ембріогенезу в зубних бруньках можна виділити проксимально розташовану верхівку та дистальну основу, яка поступово стає сплющеною. Локалізована навколо зубних бруньок мезенхіма піддається якісним перетворенням. Вона характеризується конденсацією клітин, що можна розцінювати як ознаку їх посиленої проліферації та формування зубних мішечків. На цьому ж етапі розвитку вже більш чітко візуалізуються ділянки мезенхіми, які перетворюються в зубні сосочки. У нижній щелепі вони представлені компактно розміщеними біля основи зубних бруньок клітинами. На противагу зачатку нижньої щелепи в зачатку верхньої щелепи цей процес дещо запізнюється. У зачатках обох щелеп у якісному складі клітин відзначені подальші зміни, які сприяють формуванню твердих і м'яких тканин.

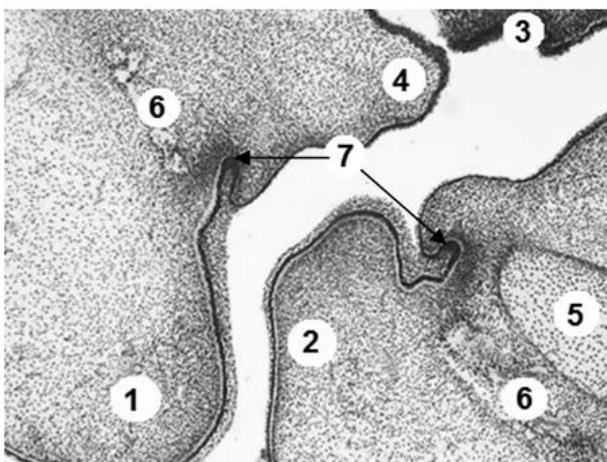
Основу нижньої щелепи становить хрящ Меккеля та прилегла до нього мезенхіма. Остання диференціюється в пухку волокнисту сполучну тканину. Морфологія хряща Меккеля наближена до такої ж, як і у Пп попередньої стадії розвитку. Хрящ Меккеля складається з клітин полігональної форми, які відносно щільно прилягають одна до одної, розді-

лені тонкими прошарками міжклітинної речовини, що добре забарвлюється основними барвниками, клітини якої слід віднести до клітин фібробластичного диферону. Хрящ Меккеля відмежований від навколишньої мезенхіми охрястям, в якому між волокнами розташовуються клітинні елементи, що різко відрізняються за своїми морфологічними особливостями як від клітин хрящової тканини, так і від розташованих зовні від хряща клітин мезенхіми. Латерально від хряща Меккеля видно острівці кісткової тканини, які порівняно з такими ж утвореннями Пп 7-го тижня ВУР збільшилися в розмірах як за рахунок їх розростання, так і внаслідок злиття деяких з них між собою. Внаслідок цього заповнені простори між остеогенними острівцями помітно зменшилися. Вогнища окостеніння поширюються уздовж хряща Меккеля як в проксимальному, так і в дистальному напрямках, формуючи кісткову основу нижньої щелепи. В останній вже можна вести мову про початок формування альвеолярних відростків, що утворюють жолобки, відкриті в бік зубних бруньок.

У верхній щелепі також візуалізуються осередки остеогенезу у вигляді окремих оксифільно забарвлених остеогенних острівців різного розміру (див. рис. 5). На їх периферії локалізуються остеобласти, що диференціюються. Всередині таких острівців видно поодинокі розташовані остецити, відокремлені один від одного міжклітинним матриксом. Деякі з остеогенних острівців перебувають на початкових етапах остеогенезу у вигляді остеїдних мас, що знаходяться в оточенні остеогенних клітин. Усередині таких утворень ще відсутні "замуровані" клітини. Слід підкреслити, що в осередках остеогенезу верхньощелепних зачатків оксифілія менш виражена, ніж в остеогенних острівцях нижньої щелепи. Таким чином, морфологічні особливості та тинкторіальні властивості міжклітинного матриксу остеогенних зачатків свідчать про гетерохронність кісткоутворення в нижній і верхній щелепах.

У процесі формування локалізовані навколо твердих зачатків обох щелеп структурні компоненти губ, щік, ясен представлені клітинами мезенхіми, що диференціюється в різних напрямках. У зв'язку з цим в різних зонах мезенхіми її морфологія та щільність розподілу неоднакові. Одні з клітин мезенхіми трансформуються у клітинні елементи пухкої волокнистої сполучної тканини, інші – продовжують брати участь у формуванні судин. При цьому, поряд з обмінними каналами, примордіальними гемокapілярами і "кров'яними острівцями" вже виявляються судини більш складної будови.

Необхідно також підкреслити, що розпочате на попередніх етапах розвитку виокремлення м'язових елементів мимічних і жувальних м'язів до кінця



**Рис. 5.** Сагітальний зріз (фрагмент) присінка ротової порожнини Пп людини 23,0 мм ТКД (8 тижнів ВУР).  
Забарвлення гематоксиліном і еозином.

Мікрофотографія. Зб. 120<sup>x</sup>:

- 1 – зачаток верхньої губи; 2 – зачаток нижньої губи;
- 3 – язик (фрагмент); 4 – бічна піднебінна пластинка;
- 5 – хрящ Меккеля; 6 – вогнища остеогенезу в зачатках щелеп; 7 – зубні пластинки

8-го тижня ВУР набуває більш вираженого характеру, внаслідок чого виразніше виявляються зачатки щічних м'язів, а також щелепно-під'язикові м'язи і м'язи язика (виокремлення яких відбувається найшвидше).

Упродовж 9-го тижня ВУР (Пп 31,0-41,0 мм ТКД) морфогенетичні перетворення в зачатках органів та структур щелепно-лицевої ділянки Пп людини й надалі характеризуються якісними і кількісними змінами, які виявляються як на органному, так і на тканинному рівнях.

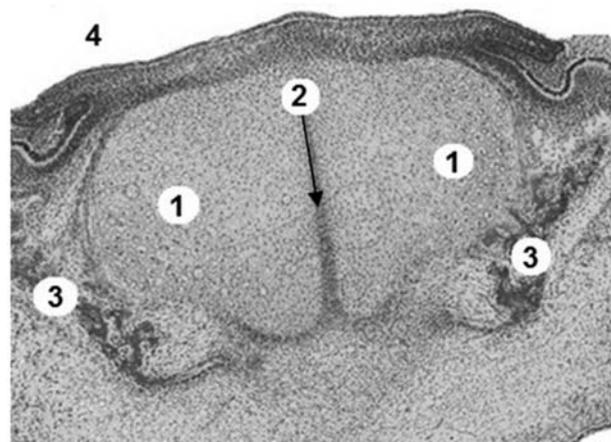
Перш за все, на органному рівні відзначається змикання бічних піднебінних відростків, що формують тверде піднебіння та у передньо-задньому напрямку зливаються на значному протязі між собою, внаслідок чого ротова порожнина відокремлюється від носової. Носова перегородка вступає в контакт з бічними піднебінними пластинками, що відходять від верхньощелепних відростків. У місцях контактів піднебінних пластинок між собою і з носовою перегородкою простежуються чіткі межі. Основу перегородки, що розділяє носову порожнину, складає гіаліновий хрящ, який дещо розширений донизу. Навколо нього вузькою смужкою розташовуються остеогенні утвори, які оточені ущільненою молодою сполучною тканиною.

У нижній щелепі вже можна визначити її кути й гілки, проксимальні кінці яких завершуються стовщеннями, що представляють собою зачатки скронево-нижньощелепних суглобів. При аналізі послідовних серійних зрізів видно, як у задньо-передньому напрямку змінюється топографія та морфологічні особливості структурних утворень, що є складовими нижньої щелепи: ззаду від її кутів до зближення дистальних кінців хрящів Меккеля в ділянці підборіддя. Доцільно зазначити, що там, де проксимальні кінці хрящів Меккеля потрапляють у поперечному перерізі в гістологічний зріз, вони мають вигляд округлих утворень, покритих охрястям, яке має чіткі контури. На інших зрізах візуалізується зміна площин перетину хрящів Меккеля на тангенціальні. У ділянці підборіддя, з обох боків, чітко простежується зближення його дистальних кінців, між якими знаходиться прошарок сполучної тканини з ущільненим розташуванням клітинних елементів (рис. 6).

В обох щелепах активно здійснюється остеогенез, внаслідок чого формується їх кісткова основа. Порівняно з попередньою стадією розвитку у верхній щелепі вогнища остеогенезу помітно збільшуються і зливаються, а в нижній щелепі кісткові перетинки, що локалізуються по обидва боки (зовні і зсередини) від хряща Меккеля, зближуються в дистальному напрямку. Однак у ділянці підборіддя вони, як і вентральні кінці хряща Меккеля, залиша-

ються розділеними прошарком сполучної тканини, представленої щільно розташованими клітинними елементами (див. рис. 6). Внаслідок аппозиційного нашарування клітин маса новосформованої кісткової тканини в щелепно-лицевій ділянці помітно зростає, внаслідок чого вона приймає участь у моделюванні форми лицевого відділу голови.

Порівняно з попереднім віковим періодом у хрящі Меккеля на тканинному рівні спостерігається помітне зниження щільності розподілу хондроцитів на одиницю об'єму та починаються дегенеративні зміни. Особливо добре це проявляється при вивченні серійних гістологічних зрізів на великих збільшеннях мікроскопа. У міру віддалення від охрястя, розміри хрящових клітин помітно збільшуються, а ядра багатьох клітин зазнають пікнотичних змін. Цитоплазма таких клітин вакуолізується, а її тинкторіальні властивості істотно слабшають. У місці зближення дистальних кінців хряща Меккеля міжклітинний матрикс хрящової тканини забарвлюється слабо базифільно, а охрястя сприймає кислі барвники, що можна пояснити колагенізацією її волокнистих компонентів. Між волокнами візуалізуються клітини, які мають на повздовжніх зрізах характерну для фіб्रोцитів веретеноподібну форму. На межі охрястя і хряща розташовуються хондробласти овальної форми, а їх розміри помітно менші, ніж розміри хондроцитів у центральній зоні хряща. Щодо морфологічних змін структури новоутвореної кісткової тканини, то вони характеризуються загальнобіологічними закономірностями остеогенезу в

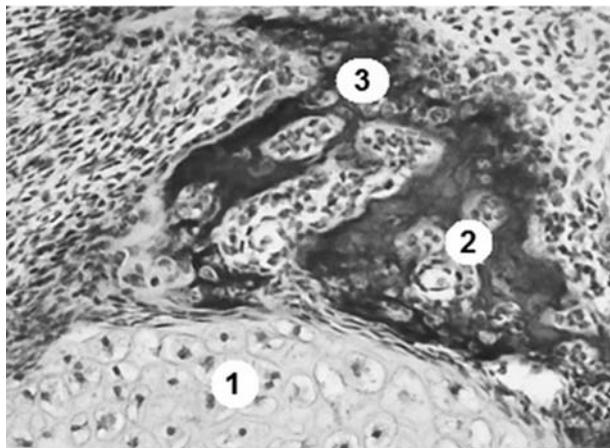


**Рис. 6.** Косо-фронтальний зріз місця зближення вентральних кінців хряща Меккеля в підборідній ділянці нижньої щелепи Пп людини 32,0 мм ТКД (9 тижнів ВУР). Забарвлення гематоксиліном і еозином.  
Мікрофотографія. Зб. 90<sup>x</sup>:  
1 – дистальні (вентральні) кінці хряща Меккеля;  
2 – сполучнотканинний прошарок між дистальними кінцями хряща Меккеля; 3 – осередки остеогенезу;  
4 – ротова порожнина

обох щелепах, однак, у нижній щелепі кісткоутворення, як і раніше, протікає випереджуваними темпами. При цьому, якщо у верхній щелепі ще немає суцільної консолідації кісткових острівців, то в нижній – вони практично вже утворюють єдину кісткову структуру трабекулярного типу. Загальним для обох щелеп є те, що наростання маси кісткової тканини в них здійснюється аппозиційним шляхом за рахунок активної проліферації остеобластів, що розташовані на поверхні кісткової тканини, і секреції ними компонентів міжклітинної речовини, в яку вони себе поступово “замуровують”.

Морфологія остеобластів, розташованих на периферії новоутвореної кісткової основи щелеп, дуже варіабельна. Перш за все, вони відрізняються за формою, що пов'язано з неоднаковим ступенем їх диференціювання. По мірі занурення клітин у міжклітинну речовину їх форма подовжується. Однією з ознак того, що і надалі у зачатку нижньої щелепи залишається більш прискорений остеогенез є те, що в осередках її кісткової основи вже відбувається утворення стромальних елементів червоного кісткового мозку (рис. 7), тоді як у зачатках верхньої щелепи цього не спостерігається.

В обох щелепах відбувається утворення альвеолярних відростків у вигляді кісткових пластинок, що з'єднуються біля основи. Дистальні кінці кісткових пластинок формують альвеолярні жолобки. При цьому товщина і ступінь розвитку зовнішніх пластинок більш виражені порівняно з внутрішніми. Жолобки в середині заповнені мезенхімою. Серед пухко розташованих її клітинних елементів є як типові клітини мезенхіми, так і такі, що вступили на



**Рис. 7.** Фрагмент зачатка нижньої щелепи Пп людини 38,0 мм ТКД (9 тижнів ВУР). У кістковій тканині активно відбувається процес утворення червоного кісткового мозку. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Мікрофотографія. 36. 240<sup>×</sup>:

1 – хрящ Меккеля; 2 – новосформовані кровоносні судини; 3 – червоний кістковий мозок

шлях диференціювання. Між клітинами мезенхіми, що локалізуються в альвеолярних жолобках, чітко виділяються своїми морфологічними особливостями структури альвеолярних нервів, які фарбуються базофільно. Крім цього, тут мають місце явні ознаки формування кровоносних судин, діаметр просвіту яких змінюється в широких межах. Стінка їх утворена типовими ендотеліоцитами, а у просвіті зустрічаються формені елементи крові.

Навколо твердої основи верхньої і нижньої щелеп структури м'яких тканин і надалі формують щокви, губи і ясна. Зовні губи і щокви покриті багатошаровим епітелієм, кількість шарів клітин в якому істотно змінюється залежно від його топографії. Зокрема, на губах і бічній поверхні щік кількість шарів епітелію досягає 3-4, а нижня поверхня підборіддя покрита двошаровим епітелієм. Між цими топографічними зонами кількість шарів епітелію варіює. Найтовстіший пласт клітин визначається з внутрішньої сторони щік присінка ротової порожнини при переході його у вестибулярну пластинку, проте не за рахунок збільшення кількості шарів клітин, а за рахунок різкої зміни їх розмірів.

Епітеліальне вистилання інших відділів ротової порожнини також характеризується зональними морфологічними особливостями. Так, епітелій, що покриває бічні піднебінні відростки з боку ротової порожнини, представлений одним шаром кубічних клітин з кулястими ядрами, а при переході його на внутрішню поверхню ясен стає двошаровим. На лабіальній поверхні ясен кількість шарів епітелію сягає 2-3 і більше. Дно ротової порожнини вистелене 2-3 шарами епітелію. При переході на вентральну й бічні поверхні язика він стає двошаровим. Дорзальна поверхня язика покрита тришаровим, а місцями багатошаровим епітелієм.

Морфологічні особливості зубних пластинок приблизно такі ж, як і у Пп 8-и тижнів ВУР. На зовнішній поверхні їх дистальних відділів видно зачатки зубів, які порівняно із Пп 8-тижневого віку відрізняються прогресивними перетвореннями. При основі зубних зачатків більш вираженою стає конденсація клітин мезенхіми, яка бере участь в утворенні зубних сосочків, внаслідок чого формуються емалеві органи.

Доцільно підкреслити, що процес закладки зубних бруньок і емалевих органів у нижній і верхній щелепах протікає асинхронно, що підтверджують збільшені розміри зубних сосочків нижньої щелепи. Закладка останніх відбувається тут дещо раніше, ніж у верхній щелепі. При цьому у проксимальних відділах ясен, де надалі розвиваються постійні багатокореневі зуби, цей процес запізнюється.

У процесі формування м'яких тканин нижньої щелепи виділяються вираженою оксифілією

міобласти і міотубули жувальних і мімичних м'язів лицевого відділу голови, які відрізняються різним ступенем свого диференціювання. Вони радіально підходять до кісткової основи щелепно-лицевої ділянки та віялоподібно направляються до основи новоутворених вінцевого й виросткового відростків.

Мезенхіма вісцерального відділу черепа, яка диференціюється в структури сполучної тканини, також відрізняється зональністю якісних і кількісних перетворень. Як і на попередніх етапах розвитку, відзначаються осередки більш прискореної проліферації її клітин, які прилягають до епітеліальних пластів і знаходяться поблизу хрящових і кісткових зачатків, а також у місцях, де активно протікає формування судинної сітки.

Доцільно сказати про сполучнотканинні компоненти, які локалізовані в ділянці підборіддя та пов'язують між собою дистальні кінці обох половинок кістки новоутвореного тіла нижньої щелепи. Дані сполучнотканинні компоненти у вигляді досить широкого прошарку розташовуються по серединній лінії підборіддя і суттєво відрізняються за своїми морфологічними особливостями від сполучнотканинних структур, які оточують із зовні кісткові трабекули нижньої щелепи зі значно вираженою щільністю клітинних елементів, що представляють собою фібробластичний диферон. Можна дійти висновку, що тут формується провізорна структура у вигляді сполучнотканинної зв'язки, яка надалі буде заміщена кістковою тканиною. Та частина клітин, яка безпосередньо прилягає до кісткової тканини, диференціюється в остеобласти, що відрізняються від клітин фібробластичного диферону більшими розмірами ядер і різко вираженою базофілією цитоплазми.

#### Висновки

1. На 7-му тижні ВУР диференціювання структур, що беруть участь у формуванні щелепно-лицевого апарату, протікає більш прискорено порівняно з такими процесами попереднього етапу розвитку (зародками 6-го тижнів ВУР. Відбувається зближення лобного і латеральних носових відростків, які формують верхню щелепу. У нижній щелепі більш активно протікає остеогенез. У верхній щелепі утворюються осередки конденсації мезенхіми, які починають перетворюватися в остеогенні острівці. Відзначається формування присінка ротової порожнини, закладаються зубні пластинки, а до кінця тижня відзначається закладка зубних бруньок.

Визначається виокремлення мімичних і жувальних м'язів. При цьому й надалі продовжується відставання темпів гістогенетичних перетворень верхньощелепних зачатків порівняно з нижньощелепними.

2. Наприкінці 8-го тижня розвитку людини морфогенетичні процеси в щелепно-лицевому апараті характеризуються подальшими перетвореннями, внаслідок чого формується тверда основа щелепи, а навколишні її м'які тканини втрачають ознаки, характерні для мезенхіми, трансформуючись у структури пухкої волокнистої сполучної та м'язової тканин. Відповідні прогресивні зміни спостерігаються і в ектодермальних похідних щелепно-лицевого апарату, які беруть участь у формуванні присінка ротової порожнини та зубних зачатків.
3. У підсумку перебігу 9-го тижня ВУР людини відбувається низка формотворчих процесів, які супроводжуються подальшим ускладненням міжклітинних і міжтканинних відносин в гетерогенних зачатках органів та структур щелепно-лицевої ділянки Пп, що зумовлюють утворення вторинної ротової порожнини.
4. Спираючись на проведені дослідження з вивчення морфогенезу верхньої щелепи та прилеглих структур щелепно-лицевої ділянки в передплоді людини можна дійти висновку про те, що із завершенням 9-го тижня ВУР людини ще відсутні виражені морфологічні передумови для проведення поглибленого дослідження щодо з'ясування особливостей структури і мінерального складу кісткової тканини зачатка верхньої щелепи людини в динаміці передплодового періоду пренатального онтогенезу.

**Перспективи подальших досліджень.** Вважаємо за доцільне продовжити дослідження особливостей морфогенезу щелепно-лицевої ділянки в динаміці перебігу передплодового періоду пренатального онтогенезу людини на 10-12 тижнях розвитку. На основі морфологічного аналізу встановити динаміку перетворень зачатків верхньої щелепи у передплоді людини та їх зв'язок з динамікою формування інших структур щелепно-лицевої ділянки. За даними індивідуальної анатомічної мінливості верхньої щелепи передплоді людини розробити її тривимірну модель наприкінці 12 тижня ВУР та оцінити морфологічні передумови для проведення поглибленого дослідження щодо з'ясування особливостей структури і мінерального складу кісткової тканини зачатка верхньої щелепи людини в динаміці плодового періоду пренатального онтогенезу.

#### References

1. Bobryk II, Masna ZZ. Zakonomirnosti rozvytku kistok cherepa na riznykh etapakh morfohenezu [Patterns of development of skull bones at different stages of morphogenesis]. *Visnyk morfolohiyi*. 2006; 12 (1): 113–5. [Ukrainian].

2. Sapunkov OD, ta in. Budova seredn'oho vukha u plodiv lyudyny 7-ho misyatsya vnutrishn'outrobnoho rozvytku [The structure of the middle ear in the human fetus of the 7th month of intrauterine development]. *Klinichna anatomiya ta operatyvna khirurgiya*. 2016; 15 (3): 21–4. [Ukrainian].
3. Kormak B. Osnovy embriologii po Pettenu [The basics of embryology by Petten]: Per. s angl. Moskva : Mir, 1983. T 2. 390 s. [Russian].
4. Kupriyanov VV, Stovichek GV. *Litso cheloveka: anatomiya, mimika [Human face: anatomy, mimicry]*. Moskva : Meditsina, 1988. 268 s [Russian].
5. Kryvets'kyy VV, ta in. Morfohenez verkh'n'oshchelepnoyi pazukhy v ontogenezi lyudyny [Morphogenesis of the maxillary sinus in human ontogenesis]. *Molodyy vchenyy*. 2015; 11 (26 - Part 3): 84–7. [Ukrainian].
6. *Narysy perynatal'noyi anatomiyi [Essays on perinatal anatomy]* / za red YuT Akhtemiychuka. Chernivtsi : BDMU, 2011. 300 s. [Ukrainian].
7. Oliynyk IYu. Ideyi intehratsiyi u vyvchenni rann'oho prenatal'noho ontogenezu shchytopydibnoyi zalozy [Ideas of integration in the study of early prenatal ontogenesis of the thyroid gland]. *Materialy Vseukrayins'koyi nauk.-prakt. konf. "Patolohoanatomichna diahnozyka khvorob lyudyny: zdobutky, problemy, perspektyvy", prysvyachenoyi 100-richchyu z dnya narodzhennya prof. N. M. Shinkermana (21-22 travnya 2007, m. Chernivtsi)*. Chernivtsi : Meduniversitytet, 2007. s. 130–5. [Ukrainian].
8. Oshurko AP, Oliynyk IYu. Innovatsiya v orhanizatsiyi doslidzhennya osoblyvostey struktury verkh'n'oyi shchelepy lyudyny v dynamitsi prenatal'noho ontogenezu [Innovation in the study of the features of the structure of the human upper jaw in the dynamics of prenatal ontogenesis]. *Materialy 98-yi pidsumk. nauk konf prof-vyklad personalu VDNZ Ukrainy "Bukovyns'kyy derzhavnyy medychnyy universytet" (13, 15, 20 lyutoho 2017, m. Chernivtsi)*. Chernivtsi : Meduniversitytet, 2017. s. 19–20. [Ukrainian].
9. Oshurko AP, Oliynyk IYu. Morfohenez verkh'n'oyi shchelepy ta okremykh struktur shchelepno-lytsevoyi dilyanky v zarodkovomu periodi prenatal'noho ontogenezu lyudyny [Morphogenesis of the upper jaw and separate structures of the maxillofacial area in the embryonic period of human prenatal ontogenesis]. *Klinichna ta eksperymental'na patolohiya*. 2017; XVI (2/60/ Part 2): 137–44. [Ukrainian].
10. Pykalyuk VS, Osmanov AYu. *Fylo-, ontogenez orhanov i system: uchebno-metodycheskoe posobiye dlya studentov medytsynskyykh i byolohycheskyykh fakul'tetov vysshykh medytsynskyykh uchebnykh zavedeniy III-IV urovney akkredytatsiyi [Philo-, ontogeny of organs and systems: educational-methodical manual for students of medical and biological faculties of higher medical educational institutions of III-IV levels of accreditation]*. Symferopol', 2007. 240 s. [Ukrainian].
11. Slobodyan OM, Korchyns'ka OM. Renthenanatomyia ta morfometriya verkh'n'oyi shchelepy v druhomu tryestri vnutrishn'outrobnoho rozvytku [Roentgenanatomy and morphometry of the upper jaw in the second trimester of fetal development]. *Ukr zh klin ta laborator med*. 2013; 8 (3): 98–101. [Ukrainian].
12. Slobodyan OM, Korchyns'ka OM. Suchasni vidomosti pro budovu verkh'n'oi shchelepy v rann'omu periodi ontogenezu [Modern information on the structure of the upper jaw in the early period of ontogeny]. *Klinichna anatomiya ta operatyvna khirurgiya*. 2011; 10 (3): 58–63. [Ukrainian].
13. Tsyhykalo OV, ta in. Suchasni uyavleniia pro patohenez pryrodzhennykh vad lytsya (ohlyad literatury) [Contemporary notions about the pathogenesis of birth defects (review of literature)]. *Bukovyns'kyy medychnyy visnyk*. 2017; 21 (1/81): 230–4. [Ukrainian].
14. Shapovalova EYu, Barsukov AN, Yunsi GA. Vozrastnaya dinamika formirovaniya chelyustno-litsevogo apparata cheloveka v rannem periode prenatal'nogo razvitiya [Age dynamics of the formation of the maxillofacial device in the early period of prenatal development]. *Morfologiya*. 2010; 137 (2): 77–81. [Russian].
15. Shmidt HA. Peryodyzatsiya embryoheneza i poslezarodyshevoho ontogeneza u cheloveka i zhyvotnykh [Periodization of embryogenesis and post-embryonic ontogenesis in humans and animals]. *Arkhiv anatomiyi, histolohiyi i embriolohiyi* 1972; LXIII (8): 17–28. [Russian].
16. Borenstein M, Persico N, Kaihura C, Sonek J, Nicolaidis KH. Frontomaxillary facial angles in chromosomally normal fetuses at 11+0 to 13+6 weeks. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology A*. 2007; 30 (5): 737–41. PMID: 17729371. DOI: 10.1002/uog.5134.
17. Faure J, Captier G, Baumler M, Boulot P. Sonographic assessment of normal fetal palate using three-dimensional imaging: A new technique. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology A*. 2007; 29 (2): 124–7. PMID: 17252526. DOI: 10.1002/uog.3870.
18. Pechalova PF, Poriuzova EG, Pavlov NV. Residual cyst of the jaws. *Curierul medical*. 2011; 5 (323): 15–7. [Moldovian].
19. Tsyhykalo O, et al. Peculiarities of the upper lip morphogenesis and its relation to facial development (review). *Galician medical journal*. 2017; 24 (Issue 2): E2017217. P. 1–4. DOI: 10.21802/gmj.2017.2.17 [Ukrainian].
20. Snell RS. *Clinical anatomy by Regions*: 9-th Edition. LWW; Ninth, North American Edition, 2011. 768 p.
21. Ferros I, et al. The nasomaxillary complex and the cranial base in artificial cranial deformation: relationships from a geometric morphometric study. *Eur J Orthod*. 2015; 37 (4/8): 403–11.

УДК 611.716.1:611.92]-013-018-053.15

**МОРФОГЕНЕЗ ВЕРХНЕЙ ЧЕЛЮСТИ И ПРИЛЕЖАЩИХ СТРУКТУР ЧЕЛЮСТНО-ЛИЦЕВОЙ ОБЛАСТИ У ПРЕДПЛОДОВ ЧЕЛОВЕКА 7–9 НЕДЕЛЬ ВНУТРИУТРОБНОГО РАЗВИТИЯ***Ошурко А. П., Олийнык И. Ю.*

**Резюме.** В исследовании 39 предплодов человека 14,0-41,0 мм теменно-копчиковой длины, погибших от причин, не связанных с заболеваниями челюстно-лицевой области и развивавшихся в матке при отсутствии воздействий явно выраженных вредных факторов внешней и внутренней среды, изучены особенности морфогенеза верхней челюсти и отдельных структур челюстно-лицевой области на 7-9 неделях пренатального онтогенеза. Описана динамика развития зачатков верхней и нижней челюстей, структур челюстно-лицевой области; мягких тканей дёсен, губ и щек, преддверия полости рта и вторичной ротовой полости.

**Ключевые слова:** предплод, верхняя челюсть, челюстно-лицевая область, пренатальный онтогенез, человек.

UDC 611.716.1:611.92]-013-018-053.15

**Morphogenesis of the Upper Jaw and the Adjacent Structures of the Maxillofacial Region in Human Pre-Fetuses Aged 7-9 Weeks of the Intrauterine Growth***Oshurko A. P., Oliinyk I. Yu.*

**Abstract.** Based on scientific sources study, the authors concluded that the upper jaw in the perinatal period of ontogenesis is characterized by the diversity of the topical position of its processes and walls and predetermines the need for further anatomical studies of its prenatal ontogenesis. Thus, we initiated a new cycle of investigations of morphogenesis of the upper jaw and some structures of the human maxillofacial region with a description of the features of its course in the embryonic period of prenatal ontogenesis. Having completed the first stage of the work, we considered it expedient to continue the study of the morphogenesis features of the maxillofacial region in the dynamics of the pre-fetal period of human ontogenesis in the 7<sup>th</sup> -9<sup>th</sup> weeks of fetal development as a prospect of further researches.

**Objective.** The purpose of the article is to examine the features of the morphogenesis of the upper jaw and some structures of the human maxillofacial region in the dynamics of the 7<sup>th</sup> -9<sup>th</sup> weeks of the prenatal ontogenesis.

**Materials and methods.** The study was conducted with 39 specimens of human pre-fetuses with 14.2-41.0 mm of crown-rump length (7-9 weeks of intrauterine development) using the methods of macroscopy, morphometry, manufacturing and microscopy of a series of sequential histological sections of human embryonic specimens and that of histochemistry.

**Results.** In the 7<sup>th</sup> week of the intrauterine growth (IUG) the differentiation of structures involved in the formation of the maxillofacial apparatus progresses more rapidly compared to such processes at the previous stage of development (embryos aged 6 weeks of IUG). There is a convergence of the frontal and lateral nasal processes that form the upper jaw. Osteogenesis progresses developed more actively in the mandible. There are foci of mesenchyma condensation in the upper jaw, which begin to turn into osteogenic islets. The oral cavity vestibule is formed, an anlage of the dental plates takes place, and by the end of the week there is an anlage of the tooth buds. Mimic and chewing muscles can be identified. At the same time, the lagging of histogenetic transformations in the maxillary rudiments compared to the mandibular ones continues.

At the end of the 8th week of the human IUG morphogenetic processes in the maxillofacial apparatus were characterized by further transformations, resulting in the formation of a solid base of the jaws, and its surrounding soft tissues lose the features characteristic of mesenchyma, transforming into the structures of loose fibrous connective and muscle tissue. Corresponding progressive changes are also observed in ectodermic derivatives of the maxillofacial apparatus, which are involved in the formation of the oral cavity vestibule and the dental rudiments. As a result of the 9th week course of human IUG there is a number of formative processes that are accompanied by further complications of intercellular and inter-tissue relations in heterogeneous rudiments of organs and structures of the maxillofacial region in pre-fetuses, which cause the formation of the secondary oral cavity.

**Conclusion.** Based on our study on the morphogenesis of the upper jaw and the adjacent structures of the maxillofacial region in human pre-fetuses, it was found out that at the end of the 9th week of the human IUG there are no pronounced morphological prerequisites yet for in-depth study to find out the features of the structure and mineral composition of the bone tissue of the upper jaw rudiment in the dynamics of the pre-fetal period of the prenatal ontogenesis.

**Keywords:** pre-fetus, maxilla, maxillofacial region, prenatal ontogenesis, human.

Стаття надійшла 08.09.2017 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs02.04.036

УДК 616.212/.216-002.2/.3-078:57.083.3:612.017.1

Ткаченко А. С., Гопкалов В. Г.

## ДИНАМІКА ВМІСТУ ФРАКТАЛКІНУ У СИРОВАТЦІ КРОВІ ЩУРІВ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ ГАСТРОЕНТЕРОКОЛІТІ

Харківський національний медичний університет, м. Харків

antontkachenko555@gmail.com

В експерименті показано, що розвиток гастроентероколіту, який викликається пероральним вживанням желеутворювача та емульгатора карагенану, супроводжується підвищенням вмісту хеоміну фракталкіну в сироватці крові. Встановлено, що вміст сироваткового фракталкіну у 1,5 рази підвищується при двотижневому прийомі карагенану та у 5,5 разів - при чотирьохтижневому. Таким чином, карагенан бере участь у хронізації карагенан-індукованого запалення шляхом рекрутування нових моноцитів та цитотоксичних клітин.

**Ключові слова:** карагенан, гастроентероколіт, хронічне запалення, фракталкін, хеоміни.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Результати, що висвітлюються у статті, були отримані у ході проведення НДР «Вивчення віддалених наслідків регулярного споживання харчових продуктів, що містять генетично модифіковані організми, в умовах пошкодження епітеліального бар'єру шлунково-кишкового тракту», № державної реєстрації 0110 U000653.

**Вступ.** Дослідження останніх років підтверджують, що представники сімейства хеомінів грають роль провідних модуляторів міграції клітин імунної системи, а також вносять важливий вклад у різноманітні фізіологічні та патологічні процеси, у тому числі ембріогенез, розвиток імунної системи і забезпечення її адекватного функціонування, запалення, утворення пухлин та метастазування [6]. Незважаючи на те, що хеоміни спочатку були ідентифіковані як важливі медіатори гострого запалення, на даний момент відомо, що хеомінова система, яка являє собою сукупність приблизно 50 ендогенних низькомолекулярних білків (8-11 кДа) та 20 G-білокспряжених трансмембранних сигнальних рецепторів, також має ключове значення для генерації первинних та вторинних адаптивних клітинних і гуморальних імунних реакцій. Нещодавні роботи демонструють залучення хеомінів у диференціювання незрілих Т-клітин [7]. Хронічні запальні захворювання характеризуються тривалою лейкоцитарною інфільтрацією у місці запалення, що

значною мірою обумовлено надлишковою продукцією хеомінів [9]. Саме здатність хеомінів викликати хімічну атракцію імунних клітин обумовлює інтерес наукової спільноти до вивчення особливостей хеомінової системи при різноманітних патологічних процесах.

Фракталкін, також відомий як CX3CL1, є єдиним представником четвертого класу хеомінів і опосередковує як хемотаксис, так і адгезію запальних клітин через високоселективний рецептор CX3CR1 [4]. У даний час недостатньо вивчена роль CX3CL1 у прогресуванні інтестинального запалення.

**Метою роботи** було вивчити вміст сироваткового фракталкіну в динаміці розвитку хронічного карагенан-індукованого гастроентероколіту у щурів.

**Матеріали та методи досліджень.** Експеримент проводили на тридцяти білих статевозрілих щурах-самках популяції WAG, які перебували у стандартних умовах віварію ХНМУ. У ході дослідження тварин у випадковому порядку розподілили на 3 групи. Кожна група щурів складалася з десяти особин. Тварини першої та другої групи отримували щоденно перорально 1% розчин  $\lambda$ -карагенану протягом 2-х тижнів та 4-х тижнів відповідно. Карагенани – це желеутворюючі речовини, що виділяються водною екстракцією з водоростей *Chondrus crispus*, і являють собою сімейство сульфатованих гідроколлоїдів, полімерний ланцюг яких побудований із залишків галактози та її похідних з  $\alpha$ -1,3 - і  $\beta$ -1,4 -глікозидними зв'язками, що чергуються [2]. Вживання даної речовини призводило до розвитку хронічного гастроентероколіту у тварин обох груп. Розвиток захворювання підтверджено морфологічно [1, 3, 8]. Третя група була контрольною і включала інтактних тварин, що не вживали харчову добавку карагенан.

Експеримент проводили відповідно до «Спільних етичних принципів проведення експериментів на тваринах», що прийняті Першим Національним конгресом з біоетики (Київ, Україна, 2001), VIII Директивою 2010/63/EU Європейського

парламенту і Ради Європейського Союзу від 22.09.2010 р. з охорони тварин, що використовуються у наукових цілях, і положеннями Європейської конвенції «Про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей» (Страсбург, 1986). Етичні аспекти дослідження не викликали нарікань з боку комісії з біоетики ХНМУ.

Лабораторних тварин виводили з експерименту шляхом декапітації під тіопенталовим наркозом (50 мг/кг маси тіла). Після виведення з експерименту з крові тварин отримували сироватку шляхом центрифугування. Вміст хемокіну фракталкіну визначали методом імуноферментного аналізу з використанням набору реактивів фірми «RayBiotech» (США). Порядок підготовки проб, реагентів і безпосередньо вимірювання виконували згідно з інструкцією виробника тест-систем. Для реєстрації оптичної щільності отриманих розчинів використовували імуноферментний аналізатор «Awareness Technology Stat Fax 303 Plus Microstrip Reader».

Статистичну обробку даних проводили за допомогою пакетів програми «GraphPad Prism 5». Для оцінки відмінностей кількісних ознак між незалежними групами використовувався критерій Манна-Уїтні. Відмінності цифрових показників вважали статистично значущими при  $p < 0,05$ . Числові значення представлені у вигляді медіани (Me) та інтерквартильного розмаху (25%; 75%).

**Результати дослідження та їх обговорення.**

У ході дослідження встановлено, що у тварин, які вживали харчову добавку карагенан протягом двох тижнів, вміст фракталкіну у сироватці крові був статистично достовірно ( $p < 0,01$ ) підвищеним у 1,5 рази у порівнянні з контрольною групою. Концентрація фракталкіну у контролі складала 14,34 (13,37; 15,41) пг/мл, а у щурів першої групи вміст CX3CL1 у сироватці досягав 25,48 (23,73; 28,61) пг/мл (рис. 1).

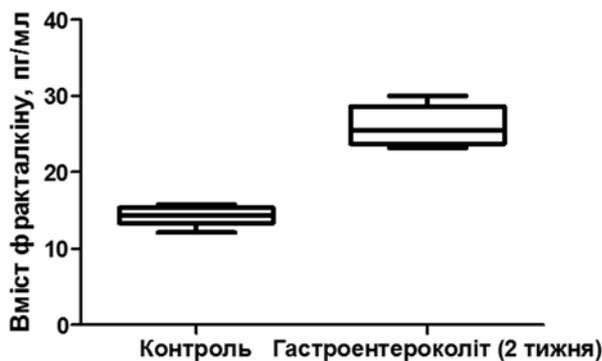


Рис. 1. Вміст фракталкіну у сироватці крові щурів з гастроентероколітом, що викликаний двотижневим вживанням карагенану

Встановлено, що при подальшому прогресуванні захворювання вміст сироваткового фракталкіну підвищується більш виражено (рис. 2). У тварин другої групи після вживання карагенану протягом 1 місяця концентрація сироваткового хемокіну CX3CL1 досягала 82,11 (51,97; 87,68) пг/мл, що статистично достовірно ( $p < 0,01$ ) перевищувало аналогічний показник щурів контрольної групи більш ніж у 5,5 разів.

Відомо, що вісь CX3CL1/CX3CR1 у першу чергу задіяна у промоції хемотаксису та адгезії NK-клітин, CD14<sup>+</sup> моноцитів, а також цитотоксичних ефektorних Т-клітин [5]. Таким чином, ми можемо допустити, що роль фракталкіну при хронічному карагенан-індукованому гастроентероколіті полягає у залученні нових моноцитів та цитотоксичних клітин у зону запалення. Динаміка змін вмісту даного цитокіну у сироватці крові щурів при розвитку хронічного карагенан-індукованого гастроентероколіту свідчить про значущу роль CX3CL1 у прогресуванні захворювання і підтриманні інтенсивності запального процесу шляхом залучення нових імунних клітин. Окрім хемотаксисних властивостей, фракталкін також здатен стимулювати фібробласти [4, 5]. Таким чином, ми вважаємо, що направлена міграція фібробластів під дією CX3CL1 до зони запалення призводить до активації синтезу колагену та проліферації позаклітинного матриксу, що є характерною ознакою запалення.

Краще розуміння імунологічних процесів, що регулюються цитокинами та хемокінами, зокрема фракталкіном, необхідно для розробки нових терапевтичних підходів до лікування хронічних запальних захворювань шлунково-кишкового тракту. Використання інгібіторів фракталкіну може бути обґрунтоване для зниження інтенсивності запального процесу та перешкоджання переходу гострого інтестинального запалення у хронічну форму за рахунок зниження хемотаксису клітин імунної системи та інгібування міграції фібробластів.

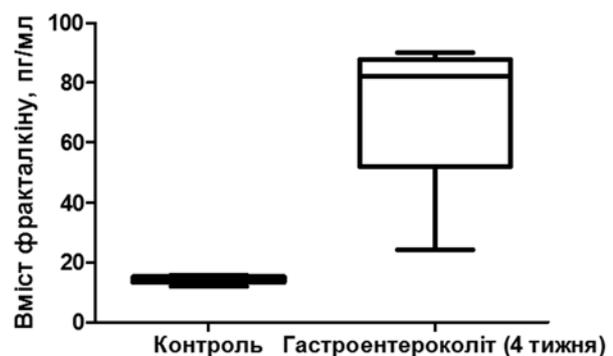


Рис. 2. Вміст фракталкіну у сироватці крові щурів з гастроентероколітом, що викликаний чотирьохтижневим вживанням карагенану

**Висновки**

1. Хронічний експериментальний карагенан-індукований гастроентероколіт у щурів супроводжується підвищенням вмісту хемокину фракталкіну у сироватці крові.
2. При прогресуванні захворювання вміст фракталкіну підвищується більш виражено: у 5,5 разів через 4 тижня вживання карагенану у порівнянні з підвищенням у 1,5 рази при двотижневому вживанні цієї харчової добавки.
3. Фракталкін впливає на розвиток хронічного карагенан-індукованого гастроентероколіту шляхом активації таксису цитотоксичних Т-клітин та моноцитів.

**Перспективи подальших досліджень.** Отримані нами дані обґрунтовують перспективу подальших досліджень, спрямованих на вивчення особливостей хемокинового спектру при запальних захворюваннях шлунково-кишкового тракту.

**References**

1. Gubina-Vakulik GI, Tkachenko AS, Orlova MA. Morphological condition of the small intestine after prolonged intake of food additive carrageenan. *Bulletin of problems of biology and medicine*. 2014;3 (109), 2: 252-6. [Russian].
2. Yermak IM, Byankina (Barabanova) AO, Sokolova EV. Structural peculiarities and biological activity of carrageenans – sulphated polysaccharides from red algae collected from the Russian Pacific coast. *Vestnik of the Far East Branch of the Russian Academy of Sciences*. 2014; 1 (173): 80-92. [Russian].
3. *Patent 97322 Ukraine, G09B 23/28*. The way of modeling chronic gastroenterocolitis / Ivanenko TO, Korobchanski VO, Gubina-Vakyulyk GI, Gorbach TV, Kolousova NG; applicant Kharkiv national medical university. № a201014510. [Ukrainian].
4. D'Haese JG, Demir IE, Friess H, Ceyhan GO. Fractalkine/CX3CR1: why a single chemokine-receptor duo bears a major and unique therapeutic potential. *Expert Opin Ther Targets*. 2010; 14 (2): 207-19. PMID: 20055718. DOI: 10.1517/14728220903540265.
5. Ferretti E, Pistoia V, Corcione A. Role of fractalkine/CX3CL1 and its receptor in the pathogenesis of inflammatory and malignant diseases with emphasis on B cell malignancies. *Mediators of inflammation*. 2014; Article ID 480941. 10 pages. <http://dx.doi.org/10.1155/2014/480941>.
6. Gerard C, Rollins BJ. Chemokines and disease. *Nat Immunol*. 2001; 2: 108–15. PMID: 11175802. DOI: 10.1038/84209.
7. Griffith JW, Sokol CL, Luster AD. Chemokines and chemokine receptors: positioning cells for host defense and immunity. *Annu Rev Immunol*. 2014; 32: 659-702. PMID: 24655300. DOI: 10.1146/annurev-immunol-032713-120145.
8. Gubina-Vakyulyk GI, Tkachenko AS, Gorbach TV, Tkachenko MO. Damage and regeneration of small intestinal enterocytes under the influence of carrageenan induces chronic enteritis. *Comparative Clinical Pathology*. 2015; 24 (6): 1473-7. DOI: 10.1007/s00580-015-2102-3.
9. White GE, Iqbal AJ, Greaves DR. CC chemokine receptors and chronic inflammation--therapeutic opportunities and pharmacological challenges. *Pharmacol Rev*. 2013; 65 (1): 47-89. PMID: 23300131. DOI: 10.1124/pr.111.005074.

УДК 616.212/.216-002.2/.3-078:57.083.3:612.017.1

**ДИНАМИКА СОДЕРЖАНИЯ ФРАКТАЛКИНА В СЫВОРОТКЕ КРОВИ КРЫС ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ГАСТРОЭНТЕРОКОЛИТЕ**

*Ткаченко А. С., Гопкалов В. Г.*

**Резюме.** В эксперименте показано, что развитие гастроэнтероколита, который вызывается пероральным употреблением гелеобразователя и эмульгатора каррагинана, сопровождается повышением содержания хемокина фракталкина в сыворотке крови. Установлено, что концентрация сывороточного фракталкина в 1,5 раза повышается при двухнедельном приеме каррагинана и в 5,5 раза - при четырехнедельном. Таким образом, каррагинан участвует в хронизации каррагинан-индуцированного воспаления путем рекрутирования новых моноцитов и цитотоксических клеток.

**Ключевые слова:** каррагинан, гастроэнтероколит, хроническое воспаление, фракталкин, хемокины.

UDC 616.212/.216-002.2/.3-078:57.083.3:612.017.1

**Dynamics of the Blood Serum Fractalkine Content in Experimental Gastroenterocolitis**

*Tkachenko A., Gopkalov V.*

**Abstract.** Recent studies have demonstrated that members of the chemokine family play a pivotal role in modulating migration of immune cells. They also contribute to various physiological and pathological processes, including embryogenesis, immune system development, inflammation, tumor formation and metastasis. Chronic inflammatory diseases are characterized by leukocyte infiltration at the site of inflammation due to excessive production of chemokines. The ability of chemokines to induce a chemical attraction of immune cells explains the interest of researchers to the investigation of the chemokine system characteristics in various pathological

processes. Fractalkine or CX3CL1 is a chemokine that promotes chemotaxis and adhesion of inflammatory cells via its highly selective receptor CX3CR1. Nowadays, the role of CX3CL1 in the progression of intestinal inflammation is poorly understood.

*The aim* of the research is to study serum fractalkine levels in the dynamics of development of carrageenan-induced chronic gastroenterocolitis in rats.

*Materials and methods.* The experiment was carried out on thirty white WAG rats. They were randomly divided into 3 groups. Each group consisted of ten rats. Animals of group 1 and group 2 received 1%  $\lambda$ -carrageenan solution daily orally for 2 weeks and 4 weeks, respectively. Carrageenan is a gelling substance produced by water extraction from algae *Chondrus crispus*. This heteropolysaccharide is used as a food additive. Oral exposure to carrageenan led to chronic gastroenterocolitis in animals from both group 1 and group 2. The third group consisted of intact animals.

The fractalkine content in blood serum was determined by ELISA. To register the optical density of solutions, the *Awareness Technology Stat Fax 303 Plus Microstrip Reader* was used. The data obtained in the research were statistically processed using the Graph Pad Prism 5 application.

*Results and discussion.* It was found out that the fractalkine content in serum of the animals from group 1 was significantly 1.5 times higher compared to the control group. Its concentration in the control group was 14.34 (13.37; 15.41) pg/ml, whereas its serum level in the rats of group 1 reached 25.48 (23.73; 28.61) pg/ml. The progression of the disease was associated with more pronounced elevated fractalkine concentrations. In animals from group 2 the serum concentration of fractalkine reached 82.11 (51.97; 87.68) pg/ml which was 5.5-fold higher than in the control group. The role of fractalkine in chronic carrageenan-induced gastroenterocolitis most likely involves the recruitment of new monocytes and cytotoxic cells to the inflammation area. The dynamics of changes in the content of this cytokine in blood serum of rats during the development of chronic carrageenan-induced gastroenterocolitis indicates a significant role of CX3CL1 in disease progressing and maintaining the intensity of the inflammatory process by recruiting new immune cells.

*Conclusions.* Chronic carrageenan-induced gastroenterocolitis is accompanied by the increased blood serum level of fractalkine, which increases with the progression of the disease. Fractalkine is involved in the progression of chronic carrageenan-induced gastroenterocolitis by activating chemotaxis of cytotoxic T-cells and monocytes.

**Keywords:** carrageenan, gastroenterocolitis, chronic inflammation, fractalkine, chemokines.

Стаття надійшла 27.08.2017 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs02.04.040

УДК 611.813.8.013-053.15:004.94

Хмара Т. В.<sup>1</sup>, Ризничук М. О.<sup>1</sup>, Комшук Т. С.<sup>2</sup>

## ВИКОРИСТАННЯ МЕТОДУ 3D РЕКОНСТРУЮВАННЯ ДЛЯ ВИВЧЕННЯ ПРЕНАТАЛЬНОГО МОРФОГЕНЕЗУ ШЛУНОЧКОВОЇ СИСТЕМИ ГОЛОВНОГО МОЗКУ

<sup>1</sup>Вищий державний навчальний заклад України  
«Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці

<sup>2</sup>Ківерцівський медичний коледж, Ківерці, Волинська область

khmara.tv.6@gmail.com

У статті висвітлено особливості становлення ембріотопографії шлуночків головного мозку у зародковому періоді онтогенезу людини. Показано доцільність та переваги використання методу тривимірного комп'ютерного реконструювання при вивченні шлуночкової системи головного мозку на ранніх стадіях пренатального періоду онтогенезу людини. Встановлено, що формоутворення бічних шлуночків відбувається під безпосереднім впливом розвитку самих півкуль та диференціюванням їх внутрішніх структур. У зародків 6,5-8,0 мм тім'яно-куприкової довжини (ТКД) внаслідок потовщення бічних стінок проміжного мозку порожнина III шлуночка має келихоподібну форму, у зародків 9,0-10,0 мм ТКД III шлуночку притаманна еліпсоподібна форма, а наприкінці 6-го тижня ембріогенезу (зародки 11,0-13,0 мм ТКД) його порожнина звужується і поступово набуває ромбоподібної форми. IV шлуночку головного мозку властива циліндрична форма. Наприкінці зародкового періоду (кінець 6-го тижня внутрішньоутробного розвитку) спостерігається формування судинного сплетення III шлуночка головного мозку.

**Ключові слова:** головний мозок, 3D реконструкція, шлуночкова система, зародок, морфогенез.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дослідження є фрагментом планової комплексної міжкафедральної теми кафедр анатомії людини ім. М.Г. Туркевича (зав. – проф. В.В. Кривецький) і кафедри анатомії, топографічної анатомії та оперативної хірургії (зав. – проф. О.М. Слободян) ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет» «Особливості морфогенезу та топографії систем і органів у пре- та постнатальному періодах онтогенезу людини», № державної реєстрації 0115U002769.

**Вступ.** Анатомія людини впродовж багатьох років, навіть століть, використовувала ті ж методи дослідження та підходи, які використовували її за-

сновники. Наприкінці 20-го століття з появою цифрових обчислювальних машин і автоматизованих систем управління інформацією анатоми отримали можливість зробити видатний внесок у розвиток морфології і медичної освіти [3, 9]. Використання 3D-технологій – істотний прорив у галузі медицини, що має великі перспективи у вдосконаленні та модернізації медичних технологій [4, 10]. Технології 3D-моделювання використовуються для розробки інтерактивних навчальних додатків, моделей об'єктів наукових досліджень, штучно створених елементів скелета та внутрішніх органів [5, 6].

3D технології на даний час міцно увійшли в життя сучасного суспільства і знайшли застосування як в повсякденному житті, так і в медичній практиці, будучи одним з напрямків наукових досліджень, які динамічно розвиваються [7, 8]. В останні роки на кафедрі анатомії людини ім. М.Г. Туркевича широко використовують метод виготовлення 3D реконструкційних моделей за серійними гістологічними зрізами для з'ясування особливостей розвитку і становлення топографії органів і структур упродовж онтогенезу людини. Зазначимо, що вивчення особливостей ембріогенезу шлуночкової системи головного мозку є морфологічною основою для розуміння механізмів виникнення варіантів та вад її розвитку, а також для антенатальної профілактики ряду захворювань, які виявляються після народження. Враховуючи органоспецифічні особливості головного мозку та пов'язану з ними складність візуалізації лікворної системи, високий рівень природженої патології центральної нервової системи стає зрозумілим актуальність дослідження ембріотопографії вентрикулярної системи людини.

Тому **метою** даного **дослідження** було встановлення особливостей закладки та розвитку шлуночків головного мозку у зародковому періоді онтогенезу людини.

**Об'єкт і методи дослідження.** Дослідження проведено на 7 серіях послідовних гістологічних

зрізів зародків людини 4,0-13,0 мм тим'янокуприкової довжини (ТКД) і 4 тривимірних комп'ютерних реконструкційних моделях шлуночків головного мозку зародків різного віку. Виготовлення серійних гістологічних зрізів завтовшки 15 мкм із парафінових блоків проводили в трьох площинах тіла ембріона – сагітальній, горизонтальній та фронтальній, що при зіставленні одержаних даних дозволило всебічно дослідити будову і топографію шлуночків головного мозку та їх взаємовідношення. Для диференційованого поліхромного забарвлення різних тканин застосовували додаткове фарбування зрізів на скельцях гематоксиліном і еозином, борним карміном та за методом Ван-Гізона. Три комп'ютерні реконструкції лікворної системи головного мозку зародків виготовлені із восьми серій гістотопографічних зрізів.

Із кожної серії гістотопографічних зрізів для їх тривимірного реконструювання та морфометрії використовували запропонований морфологами спосіб [1, 2]. Для цього за загальноприйнятою методикою виготовляли парафіновий блок із препаратом, закріплювали його в об'єктотримачі мікротому, задавали товщину виконання послідовних зрізів (8 мкм). На штативі закріплювали цифрове мікрофотографічне устаткування, фокусували оптичну систему на поверхні блока (оптична вісь її повинна бути перпендикулярною до площини руху мікротомного леза), кадрували зображення, моделювали освітлення.

Після кожного робочого руху мікротомного леза фотографували поверхню парафінового блоку з препаратом. На перший кадр фотографували мікрометричну шкалу в площині зрізу з метою масштабування та калібрування морфометричного модуля комп'ютерної програми для реконструювання та морфометрії. З окремих зрізів виготовляли гістологічні препарати. Із серії отриманих цифрових зображень за допомогою спеціалізованого програмного забезпечення (Virtual Anatomist) виготовляли тривимірну комп'ютерну модель досліджуваної анатомічної структури, виконували морфометрію.

Для побудови тривимірного комп'ютерного зображення виконували вручну, за допомогою графічного маніпулятора Wacom, поверхневий рендерінг. Він передбачає окреслення анатомічної структури на кожному зрізі певним кольором, що дозволяє чітко уявити їх форму, корелятивні взаємовідношення, відносні розміри тощо. Крім того, є можливість досить точно проводити морфометрію – визначати розміри, кути, площу, об'єм.

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

#### **Результати досліджень та їх обговорення.**

Алгоритм виготовлення тривимірної комп'ютерної реконструкції одночасно з гістологічними препаратами має таку послідовність операцій:

- оцифровування зрізів;
- завантаження серії файлів у комп'ютерну програму для реконструювання;
- калібрування серії (визначення розміру пікселя та вокселя);
- сегментація (обведення на кожному зрізі структур, які вивчаються);
- рендерінг – створення просторової моделі.

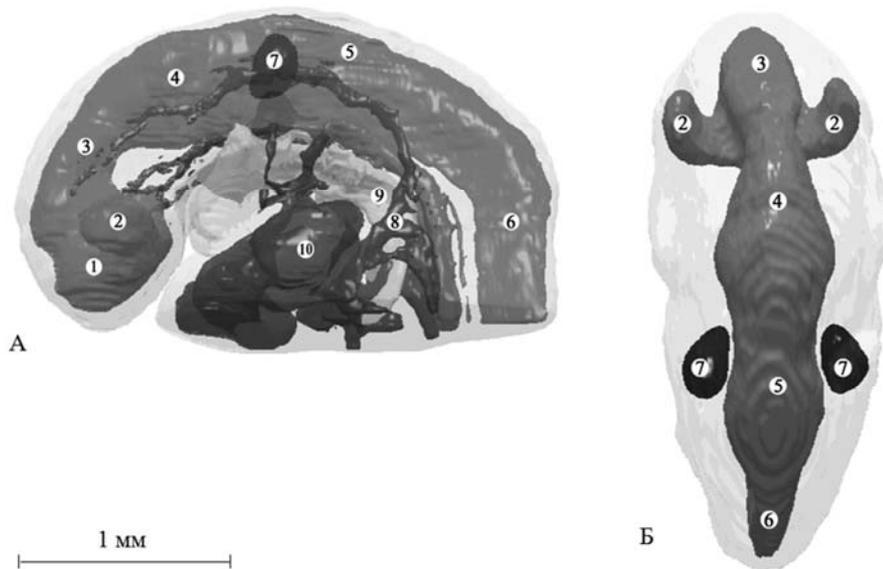
Для того, щоб комп'ютерна реконструкція відповідала всім пропорціям оригіналу і для уникнення похибок під час її морфометрії, проводили калібрування кожної серії послідовних графічних файлів. У комп'ютерну програму вводили розміри пікселя (координати X, Y) та розмір вокселя (координата Z) графічного файлу.

Якщо ширина кожного графічного файлу послідовної серії, яка підлягає реконструюванню, дорівнює 1200 пікселів, що, відповідно до мікрометричної лінійки, є тотожним 19 мм, то розмір одного пікселя дорівнює 0,0158 мм (19:1200). Розмір вокселя – це міра товщини зрізу (координата Z), залежить від товщини препарату та кількості виготовлених з нього зрізів.

Найкращі результати отримані під час обробки серії з 60-80 файлів. Для цього відбирався кожен третій чи четвертий файл та перераховувався розмір вокселя. Із 350 файлів-зрізів, виготовлених із препарату товщиною 4 мм, відбирається кожен 5-й зріз, тобто 70 файлів. У такому разі розмір вокселя дорівнює 0,058 (4:70).

Під час дослідження серії гістологічних зрізів препаратів головного мозку використовувався один із видів тривимірного комп'ютерного реконструювання – об'ємний рендерінг. Слід зазначити, що це можливо лише тоді, коли зображення зрізів побудовано з одного-двох кольорів, тобто є градієнт, який дозволяє комп'ютерній програмі точно визначити межі анатомічних структур. У даному випадку – це межа між контрастом у судині та суміжними тканинами без контрасту. Такий спосіб тривимірного реконструювання дозволяє вивчати форму контрастованих трубчастих структур та вимірювати їхній об'єм.

Із серії цифрових зображень за допомогою відповідного програмного забезпечення виготовляли тривимірну реконструкційну модель досліджуваних структур і проводили морфометрію. Головними перевагами способу є: простота виготовлення послідовної серії цифрових зображень анатомічного препарату; вирішення проблеми



**Рис. 1.** Тривимірна комп'ютерна реконструкція серії гістологічних зрізів голови зародка 4,5 мм ТКД:

А – ліва проекція, Б – верхня проекція:

- 1 – закладка кінцевого мозку; 2 – бічні шлуночки; 3 – третій шлуночок; 4 – зачаток водопроводу мозку; 5 – четвертий шлуночок; 6 – центральний канал спинного мозку; 7 – зачаток очного яблука; 8 – злиття прекардинальних та посткардинальних вен; 9 – передня кишка; 10 – зачаток серця

дотримання послідовності та точного зіставлення зображень; можливість точно вимірювати кути між анатомічними структурами та їх розміри в потрібних площинах.

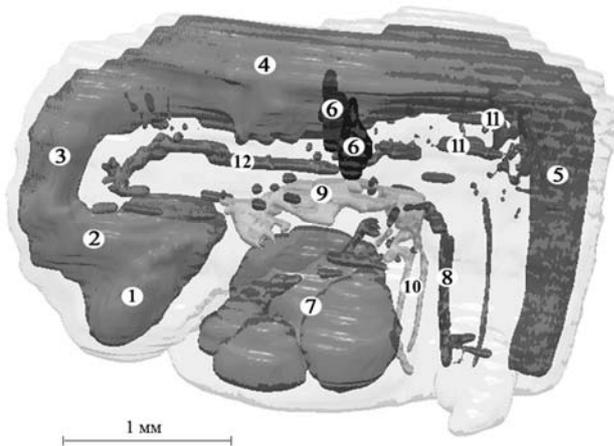
На **рис. 1** чітко видно, що на 4-му тижні ембріонального розвитку (зародки 4,0-5,0 мм ТКД) головний мозок складається з трьох мозкових міхурів. Нервова трубка має розширення в ділянці

переднього та заднього міхурів та звуження в ділянці згину середнього мозкового міхура. У зв'язку з інтенсивним ростом вентральної стінки мозкових міхурів утворюється вентральна мозкова складка. В ембріонів 5-го тижнів (6,0-8,0 мм ТКД) вона коротка і проходить майже горизонтально.

На **рис. 2** за допомогою методу 3D-реконструкції представлено закладку IV шлуночка головного мозку. Останній має циліндричну форму і формується у зародків 5,0-5,9 мм ТКД з порожнини ромбоподібного мозку.

У зародків 6,0-7,0 мм ТКД за допомогою 3D зображення вентрикулярної системи головного мозку можна чітко побачити як утворюються бічні випини переднього мозкового міхура – теленцефалічні міхурці, з яких у подальшому розвиваються півкулі кінцевого мозку. Порожнини теленцефалічних міхурців мають наближену півмісяцеву форму. У серединних відділах вони широко з'єднуються як між собою, так і з дорсальною частиною порожнини переднього мозкового міхура, яка в подальшому стає III шлуночком. Зазначимо, що з даної стадії ембріогенезу починається поступове перетворення цієї надзвичайно простої структури в складну систему, що являє собою бічний шлуночок (**рис. 3**).

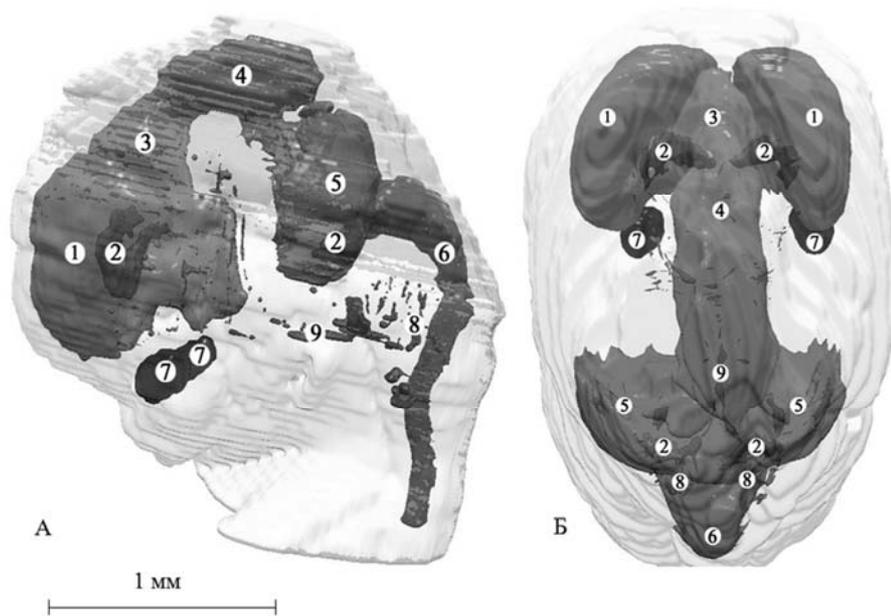
У зародків 6,5-8,0 мм ТКД внаслідок утворення очної ямки відбувається розмежування кінцевого та проміжного мозку, започатковується розвиток III шлуночка, а також спостерігається утворення міжшлуночкових отворів, які з'єднують III та бічні



**Рис. 2.** Тривимірна комп'ютерна реконструкція серії гістологічних зрізів голови зародка 5,0 мм ТКД.

Ліва проекція:

- 1 – передній мозковий міхур; 2 – третій шлуночок; 3 – зачаток водопроводу мозку; 4 – четвертий шлуночок; 5 – зачаток спинного мозку; 6 – зачаток очного яблука; 7 – зачаток серця; 8 – посткардинальні вени; 9 – зачаток ротової порожнини; 10 – зачаток бронхів; 11 – хребтові артерії; 12 – основна артерія



**Рис. 3.** Тривимірна комп'ютерна реконструкція серії гістологічних зрізів голови зародка 7,0 мм ТКД:

А – ліва проекція, Б – верхня проекція:

- 1 – бічні шлуночки; 2 – судинні сплетення; 3 – третій шлуночок; 4 – водопровід мозку; 5 – четвертий шлуночок; 6 – зачаток спинного мозку; 7 – зачаток очного яблука; 8 – хребтова артерія; 9 – основна артерія

шлуночки. Внаслідок потовщення бічних стінок проміжного мозку порожнина III шлуночка набуває келихоподібної форми. Ці потовщення є початком утворення таламусів.

У зародків 9,0-10,0 мм ТКД III шлуночок має еліпсоподібну форму, його поздовжній розмір становить  $1,4 \pm 0,1$  мм, поперечний –  $0,2 \pm 0,06$  мм. У зародків 9,0-12,0 мм ТКД визначаються контури довгастого мозку, що є продовженням спинного мозку. При цьому центральний канал спинного мозку утворює порожнину IV шлуночка, яка має форму ромба.

У зародків 11,0-13,0 мм ТКД порожнина III шлуночка звужується і поступово набуває ромбоподібної форми. Поздовжній розмір III шлуночка становить  $1,8 \pm 0,4$  мм, поперечний –  $0,3 \pm 0,05$  мм. Міжшлуночкові отвори зменшуються в діаметрі. Довжина пластинки покрівлі проміжного мозку дорівнює  $3,4 \pm 0,5$  мм, її ширина в передній частині становить  $0,5 \pm 0,1$  мм, а в задній –  $0,2 \pm 0,01$  мм, товщина пластинки досягає  $6,0 \pm 1,5$  мм. У цей період відбувається формування судинного сплетення III шлуночка.

Спостерігається тісний взаємозв'язок між розвитком порожнини головного мозку, зокрема його шлуночків, та морфогенезом відповідних частин мозку. В процесі ускладнення будови шлуночків головного мозку, а саме в період утворення судинного сплетення, можуть відбуватися порушення, які спричиняють виникнення вад на подальших

етапах онтогенезу. На підставі вище зазначеного, цей період (6-й тиждень ембріонального розвитку) можна віднести до критичних.

Наприкінці зародкового періоду відмічається прискорений розвиток кінцевого та заднього мозку, що зумовлює швидке диференціювання частин головного мозку та їх порожнин, і уповільнений ріст ділянки середнього мозку. Формоутворення бічних шлуночків відбувається під безпосереднім впливом розвитку самих півкуль та диференціюванням їх внутрішніх структур.

Метод тривимірного комп'ютерного моделювання шлуночкової системи головного мозку має переваги, що дають можливість побачити сам об'єкт (шлуночки головного мозку), визначити їх форму, розміри та топографо-анатомічні особливості на різних стадіях онтогенезу людини, які не можна отримати за допомогою мікроскопічного методу і методів графічного та пластичного реконструювання.

**Висновки.** У зародковому періоді онтогенезу людини формоутворення бічних шлуночків головного мозку відбувається під безпосереднім впливом розвитку самих півкуль та диференціюванням їх внутрішніх структур.

Наприкінці зародкового періоду відмічається прискорений розвиток кінцевого та заднього мозку та спостерігається утворення судинного сплетення III шлуночка головного мозку.

**Перспективи подальших досліджень.** Отримані анатомічні дані можуть бути використані в нейрохірургії, нейрофізіології, неврології та нейроморфології з метою з'ясування ранніх стадій нейроонтогенезу та уточнення зон ураження вентрикулярної системи головного мозку, оптимізації вивчення пренатальної анатомії та становлення взаємозв'язків

шлуночків головного мозку людини з суміжними структурами, а також при виконанні ряду наукових робіт та їх впровадження в навчальний процес. Результати дослідження доповнюють існуючі уявлення про джерела закладки, розвиток і становлення синтопії шлуночків головного мозку на ранніх стадіях пренатального періоду онтогенезу людини.

## References

1. Akhtemiychuk YuT, Tsyhykalo OV, Livak DM. Sposib tryvymirnoho rekonstruyuvannya mikroskopichnykh anatomichnykh struktur. Problemy, dostyzhennya u perspektvy razvytyya medyko-byolohycheskykh nauk u praktycheskoho zdavookhranennya. *Trudy Krymskoho hos med un-ta ym SY Heorhyevskoho*. 2006; 142 (1): 128. [Ukrainian].
2. *Patent 85504 Ukraine*. Sposib tryvymirnoho komp'yuternoho rekonstruyuvannya mikroskopichnykh anatomichnykh struktur / Tsyhykalo OV, Boychuk TM, Antonyuk OP, Kashperuk-Karpyuk IS. (UA); zayavnik i vlasnik patentu Bukovynskiy derzhavnyi medychniy universytet (UA). № u201305497; zayavl. 29.04.2013; opubl. 25.11.2013. Byul. № 22. 2 s. [Ukrainian].
3. Huang Q, Adams B, Wand M. Bayesian surface reconstruction via iterative scan alignment to an optimized prototype. *Proceedings of the Fifth Eurographics Symposium on Geometry Processing*. Barcelona, Spain, 04-06 July, 2007. 2007. p. 213-23.
4. Reidenberg JS, Laitman JT. The new face of gross anatomy. *Anat Rec*. 2012; 1 (35): 29-34.
5. Robert B. Trelese Anatomical Informatics. *Millennial Perspectives on a Newer Frontier*. 2011; 9 (2/11): 269-78.
6. Schenk MP. Going digital: Image preparation for biomedical publishing. *Anat. Rec. (New Anat)*. 2010; 4, (3/5): 78-83.
7. Snezhko EV, Tuzikov AV. External Force Generation for Object Segmentation on 3D Ultrasound Images Using Simplex Meshes. *Proceedings of the Pattern Recognition and Image Analysis International Conference*. 2006; 16: 89-92.
8. Svensson S, Sanniti G di Baja. Using distance transforms to decompose 3D discrete objects. *Image and Vision Computing*. 2002; 20 (8): 529-40. [https://doi.org/10.1016/S0262-8856\(02\)00042-2](https://doi.org/10.1016/S0262-8856(02)00042-2)
9. Perrini P, Tiezzi G, Castagna M, Vannozzi R. Three-dimensional microsurgical anatomy of cerebellar peduncles. *Neurosurg Rev*. 2013; 36 (2): 224-5.
10. Trelease RB. The virtual anatomy practical: A stereoscopic 3D interactive multimedia computer examination program. *Clin Anat*. 2011; 8 (6/55): 65-76.

УДК 611.813.8.013-053.15:004.94

### ИСПОЛЬЗОВАНИЕ МЕТОДА 3D РЕКОНСТРУКЦИИ ДЛЯ ИЗУЧЕНИЯ ПРЕНАТАЛЬНОГО МОРФОГЕНЕЗА ЖЕЛУДОЧКОВОЙ СИСТЕМЫ ГОЛОВНОГО МОЗГА

*Хмара Т. В., Ризничук М. А., Комшук Т. С.*

**Резюме.** В статье освещены особенности становления эмбриотопографии желудочков головного мозга в зародышевом периоде онтогенеза человека. Показана целесообразность и преимущества использования метода трехмерной компьютерной реконструкции при изучении желудочковой системы головного мозга на ранних стадиях пренатального периода онтогенеза человека. Установлено, что формирование боковых желудочков происходит под непосредственным влиянием развития самих полушарий и дифференцировкой их внутренних структур. У зародышей 6,5-8,0 мм теменно-копчиковой длины (ТКД) вследствие утолщения латеральных стенок промежуточного мозга полость III желудочка имеет бокаловидную форму, у зародышей 9,0-10,0 мм ТКД III желудочку присуща эллипсоидная форма, а в конце 6-й недели эмбриогенеза (зародыши 11,0-13,0 мм ТКД) его полость сужается и постепенно приобретает ромбовидную форму. IV желудочку головного мозга свойственна цилиндрическая форма. В конце зародышевого периода (конец 6-й недели внутриутробного развития) наблюдается формирование сосудистого сплетения III желудочка головного мозга.

**Ключевые слова:** головной мозг, 3D реконструкция, желудочковая система, зародыш, морфогенез.

UDC 611.813.8.013-053.15:004.94

### Implementation of 3D Reconstruction Method in the Study of Prenatal Morphogenesis of Brain Ventricular System

*Khmara T. V., Ryznychuk M. A., Komshuk T. S.*

**Abstract.** Current research is a fragment of the comprehensive inter-departmental theme of the M.G. Turkevych Department of Human Anatomy (head prof. V.V. Krivetskii) and the Department of Anatomy,

Topographic Anatomy and Operative Surgery (head prof. O. M. Slobodian), HSEI of Ukraine "Bukovinian State Medical University" "Features of morphogenesis and topography of systems and organs in the pre- and postnatal periods of human ontogenesis ", state registration number 0115U002769.

3D technology has been well established in modern society and has been applied both in everyday life and in medical practice, being a popular topic for the scientific research. In recent years, the method of making 3D reconstruction models on serial histological sections has been widely used to find out the peculiarities of the topography of organs and structures development during human ontogenesis at M.G. Turkevych Department of Human Anatomy.

*The purpose* of the research was to identify the features of the anlage and development of the brain ventricles in the embryonic period of human ontogenesis.

*Materials and methods.* We used the method of making serial histological sections of human embryos, which are 15 mm thick, from paraffin blocks. The cuts were done in three planes of the embryo's body – sagittal, horizontal and frontal ones. By using a series of obtained digital images a three-dimensional computer model of the investigated anatomical structure was constructed and morphometry performed by a specialized software (Virtual Anatomist).

*Results.* The peculiarities of the embryotopography of the brain ventricles development in the embryonic period of human ontogenesis were examined. The expediency and advantages of using the three-dimensional computer reconstruction method have been shown while studying the ventricular system of the brain in the early stages of the prenatal period of human ontogenesis. It was established that the morphogenesis of the lateral ventricles takes place under a direct influence of the hemispheres' development and of their internal structures differentiation. The cavity of ventricle III in the embryo with 6,5-8,0 mm of the crown-rump length (CRL) is goblet-shaped due to the thickening of the lateral walls of the between brain. In those with 9,0-10,0 mm of CRL ventricle III is characterized by an elliptical form, and at the end of the 6th week of embryogenesis (embryos with 11,0-13,0 mm of CRL). Its cavity is narrowed and gradually becomes diamond-shaped. Ventricle IV of the brain is characterized by a cylindrical shape. At the end of the embryonic period (late 6th week of fetal development), the formation of the vascular plexus of the third ventricle of the brain was observed, as well as accelerated morphogenesis of the telencephalon and the hindbrain, which results in a rapid differentiation of the brain parts and their cavities, and a slow growth of the mesencephalon area.

**Keywords:** brain, 3D reconstruction, ventricular system, morphogenesis, embryo.

Стаття надійшла 19.08.2017 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs02.04.046

УДК 616.33-002.2+618.17-008.8:616-053.6

Авраменко А. А.

### ВЛИЯНИЕ СТАНОВЛЕНИЯ МЕНСТРУАЛЬНОГО ЦИКЛА НА АКТИВАЦИЮ ХРОНИЧЕСКОГО НЕАТРОФИЧЕСКОГО ГАСТРИТА У ЖЕНЩИН В ПОДРОСТКОВОМ ВОЗРАСТЕ

Проблемная лаборатория по вопросам хронического хеликобактериоза  
Черноморского национального университет имени Петра Могилы, Николаев

aaahelic@gmail.com

Были проанализированы сроки первых патологических проявлений со стороны желудочно-кишечного и сроки становления и характер менструального цикла у 87-ми женщин, больных хроническим неатрофическим гастритом в подростковом возрасте. Было выяснено, что в среднем патологические проявления со стороны ЖКТ (в 97% - боли в эпигастрии) появлялись либо за  $1,56 \pm 0,23$  года до, либо через  $1,43 \pm 0,27$  года после начала становления менструального цикла, для которого характерным была триада признаков: боль, обильная кровопотеря и неустойчивость (ациклия) цикла в среднем  $1,64 \pm 0,34$  года.

**Ключевые слова:** хронический неатрофический гастрит, менструальный цикл.

**Введение.** На развитие хронического неатрофического гастрита (ХНГ) влияют различные факторы: стресс, снижение уровня иммунитета, снижение уровня кислотности желудочного сока, отравления различными веществами, факторов окружающей среды и т.д. [2, 4, 5, 8, 9]. У женщин также немаловажную роль в активации ХНГ и формирования язвенной болезни играет и естественное изменение гормонального фона, связанного с угасанием репродуктивной функции [3]. В доступной нам литературе отсутствуют данные о роли становления репродуктивной функции женщины на активацию ХНГ, что и стало поводом для наших исследований.

**Цель исследования.** Определить влияние становления менструального цикла у женщин на активацию хронического неатрофического гастрита.

**Материалы и методы исследования.** На базе клинического отдела проблемной лаборатории по вопросам хронического хеликобактериоза Черноморского национального университета имени Петра Могилы было комплексно обследовано 87 женщин, больных хроническим неатрофическим гастритом. Возраст пациенток колебался от 23-х до 48-ми лет (средний возраст составил  $31,2 \pm 1,27$  года).

Исследование проведено с соблюдением основных биоэтических положений Конвенции Совета Европы о правах человека и биомедицине (от 04.04.1997г.), Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации об этических принципах проведения научных медицинских исследований с участием человека (1964-2008 г.), а также приказа МЗ Украины № 690 от 23.09.2009 г.

Комплексное обследование включало: пошаговую внутрижелудочную рН – метрию по методике Чернобрового В.Н., эзофагогастродуоденоскопию (ЭГДС) по общепринятой методике, двойное тестирование на НР: тест на уреазную активность и микроскопирование окрашенных по Гимза мазков-отпечатков, материал для которых брался во время проведения эндоскопии из 4-х топографических зон: из средней трети антрального отдела и тела желудка по большой и малой кривизне по разработанной нами методике, которая позволяет определять и наличие внутриклеточных «депо» НР-инфекции, а также гистологические исследования слизистой желудка, материал для которых брался из тех же зон, по общепринятой методике с учётом последних классификаций [1,7,11].

Последовательность обследования: после сбора анамнеза больным проводилась рН-метрия, а после – ЭГДС с забором биопсийного материала для проведения тестирования на НР и гистологических исследований слизистой желудка. Исследование проводилось утром, натощак, через 12-14 часов после последнего приёма пищи. Полученные данные были обработаны статистически с помощью t-критерия Стьюдента с вычислением средних величин (M) и оценкой вероятности отклонений (m). Изменения считались статистически достоверными при  $p < 0,05$ . Статистические расчёты выполнялись с помощью электронных таблиц Excel для Microsoft Office.

**Результаты исследований и их обсуждение.** Данные, полученные при проведении рН-метрии, отражены в **таблице 1**.

**Таблица 1** – Уровень кислотности у больных хроническим неатрофическим гастритом

Уровень кислотности	Частота выявленных различных уровней кислотности у пациенток, больных хроническим неатрофическим гастритом (n = 87)	
	Количество пациентов	%
Гиперацидность выраженная	6	6,9
Гиперацидность умеренная	14	16,1
Нормацидность	24	27,6
Гипоацидность умеренная	27	31
Гипоацидность выраженная	16	18,4
Анацидность	0	0

При проведении ЭГДС активный язвенный процесс не был выявлен как в желудке, так и в двенадцатиперстной кишке, однако у 11-ти (12,6%) пациенток имелись проявления перенесенных в прошлом язв луковицы двенадцатиперстной кишки в виде рубцовой деформации разной степени выраженности. При анализе данных гистологических исследований у всех больных в 100% случаев было подтверждено наличие хронического неатрофического гастрита как в активной, так и в неактивной стадии разной степени выраженности.

При тестировании на НР хеликобактерная инфекция была выявлена в 100% случаев. Данные по степени обсеменения слизистой желудка НР-инфекцией по топографическим зонам желудка у больных хроническим неатрофическим гастритом отражены в **таблице 2**.

**Таблица 2** – Степень обсеменения слизистой желудка НР - инфекцией по топографическим зонам у больных хроническим неатрофическим гастритом

Топографические зоны желудка	Степень обсеменения слизистой желудка НР-инфекцией по топографическим зонам желудка (+) / (M±m) (n=87)
Антральный отдел желудка	а) 2,15±0,18; б) 2,18±0,18
Тело желудка	а) 2,06±0,18; б) 2,13±0,18

**Примечания:** n - количество исследований, а) большая кривизна, б) малая кривизна.

При сравнительном анализе данных по средней степени обсеменения НР-инфекцией слизистой желудка по топографическим зонам у обследованных больных достоверных различий выявлено не было ( $p > 0,05$ ).

При анализе проявлений при установлении менструального цикла у обследованных больных было выделено три базовых проявления: сильная боль в начале цикла, обильная кровопотеря и длительный период установления регулярных месячных (ациклия). Данные по этим проявлениям отражены в **таблице 3**.

**Таблица 3** – Базовые проявления при установлении менструального цикла у больных хроническим неатрофическим гастритом (гинекологическая «триада») (n=87)

Боль		Обильная кровопотеря		Ациклия	
Количество пациентов	%	Количество пациентов	%	Количество пациентов	%
67	77	85	97,7	64	73,6

При анализе полученных данных было выяснено, что полная гинекологическая «триада» присутствовала у 62-х (73,3%) обследованных пациенток. При анализе длительности установления регулярности менструального цикла (длительность ациклии) сроки колебались от 0,5 года до 19 лет (в среднем 1,64±0,34 года).

При анализе сроков появления первых проявлений со стороны желудочно-кишечного тракта (в 97% случаев – боль в эпигастрии, в 3% случаев – запоры) было выяснено, что данные проявления появились либо от 1 года до 4-х лет (в среднем – 1,56±0,23 года) до начала становления менструального цикла, либо от 0,5 до 3,5 лет (в среднем – 1,43±0,27 года) после начала установления менструального цикла.

Данные результаты объяснимы с точки зрения влияния дисгормоноза на иммунную систему

організму і ролі ухудшення імунної системи на розвиток хронічного хелікобактеріозу. С точки зору сучасних поглядів, імунна система, гормональна система і нервна система утворюють взаємопов'язаний «трикутник» регуляції функцій людського організму і дестабілізація функції однієї системи може привести до дисфункції іншої системи. В даному випадку активація статевих гормонів привела до дестабілізації гормональної системи, що привело до дестабілізації і погіршенню функції імунної системи, так як жіночі статеві гормони сильніше впливають на імунітет, ніж чоловічі [6,10]. Ухудшення імунного контролю активувало латентну форму хронічного неатрофічного гастриту, що привело до появи перших патологічних симптомів, з яких є

біль в епігастрії [4]. Поява даного патологічного симптому до початку перших проявів становлення менструального циклу свідчить про початок гормонального зсуву в організмі.

**Висновки і перспективи подальших досліджень.** Гінекологічна «триада» становлення менструального циклу – різка біль на початку місячних, обильна кровопотеря і ациклія є негастральними проявами хронічного хелікобактеріозу. Наявність даної «триади» може бути причиною для тестування дівчаток-підлітків на хелікобактерну інфекцію ще до появи патологічних проявів з боку шлунково-кишкового тракту і проведення антихелікобактерної терапії, що і стане перспективою подальших досліджень.

### References

1. Avramenko AA. Dostovernost stul-testa pri testirovanii bolnykh khronicheskim khelikobakteriozom pri nalichii aktivnykh i neaktivnykh form khelikobakternoy infektsii na slizistoy obolochke zheludka. *Suchasna gastroenterologiya*. 2014; 3 (77): 22–6. [Russian].
2. Avramenko AA, Gozhenko AI, editors. *Khelikobakterioz*. Odessa : ChP «FOTOSINTETIKA», 2004. 324 s. [Russian].
3. Avramenko AO, Gozhenko AI. Menopauza yak chinnik, provokuyuchii zagostrennya virazkovoї khvorobi dvanadtsyatipaloi kishki. *Visnik naukovikh doslidzhen*. 2003; 1: 130-1. [Ukrainian].
4. Avramenko AA, Gozhenko AI, Goydyk VS, editors. *Yazvonnaya bolezn (ocherki klinicheskoy patofiziologii)*. Odessa : OOO «RA «ART-V», 2008. 304 s. [Russian].
5. Isakov VA, Domaradskii IV, editors. *Khelikobakterioz*. M : ID Medpraktika-M, 2003. 412 s. [Russian].
6. Kettail VM, Arki RA, editors. *Patofiziologiya endokrinnoi sistemy*. Perevod s angl. SPb: «Nevskii Dialekt» M: «Izdatelstvo BINOM», 2001. 366 s. [Russian].
7. *Patent 93273 Ukraine*, MPK G01N 33/48 (2006.01) Sposib testuvannya gelikobakternoy infektsii u khvorikh na khronichniy gelikobakterioz / AO Avramenko. № u201403956; zayavl. 14.04.2014; opubl.25.09.2014. Byul. № 18. 3 s. [Ukrainian].
8. Perederii VG , editors. *Yazvonnaya bolezn ili pepticheskaya yazva?* Kiev, 1997. 158 s. [Russian].
9. Khaitov RM, Pinegii BV. Izmenenie immuniteta pri khirurgicheskikh vmeshatelstvakh. *Annaly khirurgicheskoi gepatologii*. 1998; 2: 100-10. [Russian].
10. Tsinkeriel R, editors. *Osnovy immunologii*. Perevod s nem. M: Mir, 2008. 135 s. [Russian].
11. Kimakovich VY, Nikishaev VI, editors. *Yendoskopiya travnogo kanalu. Norma, patologiya, suchasni klasifikatsiyi*. Lviv: Vidavnistvo Meditsina Svitu, 2008. 208 s., il. 4. [Ukrainian].

УДК 616.33-002.2+618.17-008.8:616-053.

### ВПЛИВ СТАНОВЛЕННЯ МЕНСТРУАЛЬНОГО ЦИКЛУ НА АКТИВАЦІЮ ХРОНІЧНОГО НЕАТРОФІЧНОГО ГАСТРИТУ У ЖІНОК В ПІДЛІТКОВОМУ ВІЦІ

**Авраменко А. А.**

**Резюме.** Було проаналізовано терміни перших патологічних проявів з боку шлунково-кишкового і терміни становлення і характер менструального циклу у 87-ми жінок, хворих на хронічний неатрофічний гастрит в підлітковому віці. Було з'ясовано, що в середньому патологічні прояви з боку шлунково-кишкового тракту (у 97% - болі в епігастрії) з'являлися або за 1,56±0,23 року до, або через 1,43±0,27 року після початку становлення менструального циклу, для якого характерним була триада ознак: біль, рясна крововтрата і нестійкість (ациклія) циклу у середньому 1,64±0,34 року.

**Ключові слова:** хронічний неатрофічний гастрит, менструальний цикл.

UDC 616.33-002.2+618.17-008.8:616-053.

**The Influence of Menstrual Cycle Developing  
on the Chronic Nonatrophic Gastritis Activation in Women of Adolescent Age**

**Avramenko A. A.**

**Abstract.** The chronic non-atrophic gastritis (NAG) development is influenced by various factors: stress, immunity level lowering, level of acidity of gastric juice lowering, etc. It should be noted that in women an important role in NAG activation is played by the natural change in the hormonal background associated with the extinction of the reproductive function. At the same time, there is no data on the role of reproductive function development of woman in the NAG activation.

87 women with chronic non-atrophic gastritis, whose average age was  $31.2 \pm 1.27$  years, were examined in a complex manner in the clinical department of the problematic laboratory on chronic Helicobacteriosis of the Black Sea National University named after Petro Mohyla. The complex examination included: step-by-step intra-gastric pH-metry, esophagogastroduodenoscopy according to the standard procedure, double testing for HP: urease activity test and microscopy of Giems-stained smear-prints, material for which was taken during endoscopy from 4 topographic zones, and histological examination of the gastric mucosa.

When carrying out pH-metry all levels of acidity were detected except for anacidity. During the EGDS an active ulcer was not detected but 11 (12.6%) patients had manifestations of past ulcers of the duodenal bulb in the form of cicatricial deformation of different severity. When analyzing the data of histological studies, in all patients in 100% of cases chronic non-atrophic gastritis presence was confirmed. When testing for HP *Helicobacter pylori* infection was detected in 100% of cases. In the analysis of manifestations in the establishment of the menstrual cycle, three basic manifestations were identified: severe pain at the beginning of the cycle (77%), heavy blood loss (97.7%) and a long period of regular menstruation (acyclia) (73.6%), an average of  $1.64 \pm 0.34$  years; a full gynecological "triad" was present in 62 (73.3%) of the examined patients. These results are explainable from the point of view of dyshormonism effect on the body's immune system: the activation of sex hormones led to the destabilization of the hormonal system, which led to destabilization and impairment of the immune system, as female sex hormones have a stronger effect on immunity than males. The deterioration of immune control activated the latent form of chronic non-atrophic gastritis, which led to the first pathological symptoms appearance, the leading one of which is epigastric pain. The appearance of this pathological symptom before the onset of the first manifestations of the development of the menstrual cycle testifies hormonal shift in the body.

Thus, the gynecological "triad" of the period of the menstrual cycle development is a sharp pain at the onset of menstruation, abundant blood loss and acyelia are extragastric manifestations of chronic Helicobacteriosis; the presence of the "triad" may be a reason for testing teenage girls for *Helicobacter pylori* infection before the pathological manifestations appearance from the gastrointestinal tract and anti-*Helicobacter* therapy conduct.

**Keywords:** chronic non-atrophic gastritis, menstrual cycle.

Стаття надійшла 15.08.2017 р.

*Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування*

DOI: 10.26693/jmbs02.04.050

УДК [616.12-008.331.1+616.36-003.826]-078:57.088.7:575.174.015.3:577.175.853

Бабак О. Я., Зайцева М. М.

## ДИСТРИБУЦІЯ ГЕНОТИПІВ ПОЛІМОРФІЗМУ A1166C ГЕНА РЕЦЕПТОРА АНГІОТЕНЗИНА II ПЕРШОГО ТИПА У ХВОРИХ НА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ У ПОЄДНАННІ З НЕАЛКОГОЛЬНОЮ ЖИРОВОЮ ХВОРОБОЮ ПЕЧІНКИ

Харківський національний медичний університет

zaytsevamarianna@gmail.com

У статті оцінено дистрибуцію генотипів поліморфізму A1166C гена рецептора ангіотензину II першого типу у хворих на артеріальну гіпертензію у поєднанні з неалкогольною жировою хворобою печінки. У результаті встановлено, що у групі хворих із поєднаним перебігом артеріальної гіпертензії та неалкогольної жирової хвороби печінки носіями генотипів A/A, A/C і C/C були 16 (29,09 %), 29 (52,72 %) і 10 (18,19 %) відповідно. Таким чином, за результатами даного дослідження, генотип A/C гена рецептора ангіотензину II першого типу (A1166C) було асоційовано із поєднаним перебігом артеріальної гіпертензії та неалкогольної жирової хвороби печінки, тоді як протективні властивості A/A генотипу, навпаки, послаблювались.

**Ключові слова:** артеріальна гіпертензія, неалкогольна жирова хвороба печінки, поліморфізм гена рецептора ангіотензину II першого типу.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Робота виконана в рамках НДР кафедри внутрішньої медицини №1 Харківського національного медичного університету МОЗ України «Оптимізувати лікування неалкогольної хвороби печінки та тлі гіпертонічної хвороби з урахуванням метаболічних, судинних аспектів та поліморфізму гена AGTR1», № державної реєстрації 0115U000236.

**Вступ.** Тісний зв'язок між захворюваннями серцево-судинної системи та захворюваннями печінки обумовлений безліччю різних факторів із різними механізмами, спільна односпрямована дія яких призводить до погіршення перебігу захворювань обох систем органів. За рахунок кардіологічної патології ураження печінки може бути як первинним (розвиваються незалежно), так і вторинним (внаслідок погіршення серцево-судинної патології, відсутності корекції дисліпідемії, ожиріння, цукрового діабету) [1]. Тому своєчасна діагностика артеріальної гіпертензії (АГ) у хворих із супутньою неалкого-

льною жировою хворобою печінки (НАЖХП) є актуальною задачею терапії.

Найбільш поширеним способом діагностики АГ у хворих із супутньою НАЖХП є виміри та аналіз загально-клінічних та інструментальних обстежень [10]. Проте, сьогодні особливої актуальності набуває дослідження поліморфізмів генів, що пов'язані з розвитком та прогресуванням багатьох захворювань і можуть бути використані як маркери ранньої досимптомної діагностики коморбідних нозологій.

Одним із генних поліморфізмів, який істотно впливає на перебіг АГ, є A1166C поліморфізм гена рецептора ангіотензину II першого типу (AGTR1). Щодо поширення A1166C поліморфізму гена AGTR1 в українській популяції, то, слід відмітити істотну варіабельність частот різних алелей та генотипів цього поліморфізму між мешканцями західних і східних областей України: так, за даними Сидорчук Л.П., алель А серед здорових мешканців Буковини зустрічався в 72,0%, алель С – в 28,0 %, генотип A/A – в 52,0 %, A/C – в 40,0 %, а генотип C/C – тільки в 8,0 % випадків [2]. За даними Целуйко В.Й. та Яковлевої Л.М., в групі здорових осіб – мешканців Харківської області самим поширеним був генотип A/C (48,6%), а частоти алеля С і генотипу C/C на відміну від популяції мешканців Буковини були значно вищими і склали відповідно 44,3 % та 20,0 % [3].

На жаль, на теперішній час відсутні дані щодо розподілу частоти алелів і генотипів зазначеного поліморфізму гена у хворих на АГ у разі поєднання з НАЖХП, що визначило актуальність проведеного дослідження.

**Мета дослідження** – оцінити дистрибуцію генотипів поліморфізму A1166C гена рецептора ангіотензину II першого типу у хворих на артеріальну гіпертензію у поєднанні з неалкогольною жировою хворобою печінки.

**Матеріали та методи дослідження.** У дослідженні прийняли участь 115 хворих на АГ, серед

яких 56 жінок (48,7 %) та 59 чоловіків (51,3 %). Усіх хворих було розподілено на 2 групи: 1 групу склали хворі на АГ з супутньою НАЖХП (n=55), 2 групу – хворі на АГ без НАЖХП (n=60). Контрольну групу склали 20 практично здорових осіб. Групи були порівняні за віком і статтю.

Діагноз встановлювали відповідно до діючих наказів МОЗ України.

Дослідження алейного поліморфізму А1166С гена рецептора ангіотензину II першого типу проводили методом полімеразної ланцюгової реакції з електрофоретичною детекцією результатів з використанням наборів реактивів «SNP-ЕКСПРЕС» виробництва ТОВ НВФ «Літех» (РФ). Виділення ДНК з цільної крові виконували за допомогою комерційного набору «ДНК-сорб-В» виробництва «ІнтерЛабСервіс» (РФ) відповідно до інструкції. Правильність розподілу частот генотипів визначалася відповідністю рівноваги Харді-Вайнберга ( $p_i^2 + 2 p_i p_j + p_j^2 = 1$ ). Згідно Гельсінкської декларації всі пацієнти були поінформовані про проведення клінічного дослідження і дали згоду на визначення поліморфізму досліджуваного гена. Для оцінки значущості «клінічних результатів» використовували програмний пакет для епідеміологічних досліджень Epi Info (TM) 3.5.1. [9]. Аналізували показники абсолютного ризику (АР;%), відносного ризику (ВР), відносини шансів (ВШ), з розрахунком довірчого інтервалу (ДІ) для ВР і ВШ, а також достовірності частотного розподілу за критерієм  $\chi^2$  з поправкою Мантеля-Хенцеля.

Математична комп'ютерна обробка результатів проведена за допомогою програмного пакету «Statistica 6,0» (StatSoft Inc, США). Для порівняльного аналізу вибірок використовували стандартну програму кореляційного аналізу з розрахунком середніх арифметичних величин: M+m, вірогідності й рівню достовірності (p). Для оцінки ступеня взаємозв'язку між вибірками використовували коефіцієнт кореляції (r).

#### Результати дослідження та їх обговорення.

Тест на дотримання рівноваги Харді-Вайнберга частот генотипів поліморфізму А1166С гена АГТ1 показав, що в групі хворих на АГ у цілому та в контрольній групі маються статистично значущі ( $p=0,002$  і  $p=0,0015$  відповідно) відмінності виявлення частот генотипів та очікуваних, розрахованих відповідно до закону Харді-Вайнберга. Результати дослідження частоти виявлення генотипів поліморфного локусу А1166С гена АГТ1 у цілому в групі контролю та в групах хворих представлені в таблиці.

У контрольній групі мав місце наступний розподіл частоти генотипів поліморфізму гена АГТ1 (А1166С): генотипи А/А, А/С і С/С мали 12 (60 %), 5 (25 %) і 3 (15 %) осіб відповідно. Генотипи А/А, А/С і С/С мали 33 (55 %), 21 (35 %) і 6 (10 %) хворих на АГ відповідно. У групі хворих із поєднаним перебігом АГ і НАЖХП носіями генотипів А/А, А/С і С/С були 16 (29,09 %), 29 (52,72 %) і 10 (18,19 %) відповідно.

Порівняння частоти виявлення генотипів поліморфізму гена АГТ1 між групами показало наявність вірогідних відмінностей щодо генотипу А/С. Вірогідну різницю між групами хворих на АГ та контролем знайдено для варіанта А/С гена АГТ1 ( $\chi^2=4,44$ ; ВШ=2,19 (95 % ДІ: 1,05–4,58)), що свідчить про асоціацію даного генотипу з підвищенням ризику розвитку АГ майже у 2 рази.

У хворих на АГ і НАЖХП частіше зустрічався генотип А/С на 27,72 % ( $\chi^2=5,8$ ; ВШ=2,58 (95 % ДІ: 1,46–9,95)) і рідше А/А на 30,09 % ( $\chi^2=8,2$ ; ВШ=2,74 (95 % ДІ: 1,22–10,46)), ніж у контрольній групі.

У даному дослідженні при проведенні порівняльного аналізу розподілу частот генотипів гена АГТ1 (А1166С) між групами обстежених хворих статистично вірогідні відмінності встановлено щодо генотипу А/С: у хворих з поєднаним перебігом АГ і НАЖХП даний генотип мали на 17,72 % більше пацієнтів, ніж у групі порівняння та генотип А/А, що частіше зустрічався у хворих без НАЖХП на 25,91 % ( $p<0,05$ ).

Визначення поліморфізму А1166С гена АГТ1 у обстежених нами хворих на АГ показало частоту виявлення генотипів (А/А – 55 %, А/С – 35 %, С/С – 10 %), близьку до отриманої в дослідженні А.В. Laperriere і співавторів [5]. Вивчаючи поліморфізм гена А1166С гена АГТ1 у здорових осіб і пацієнтів з АГ в аргентинській популяції (м. Сан-Луїс), автори виявили наступний розподіл генотипів: А/А – 65 %, А/С – 32 % і С/С – 3 %. Частота виявлення патологічного алейя С у хворих на АГ (0,19 %) у цьому дослідженні була значно вище, ніж у контрольній групі осіб з нормальним АТ (0,06 %). У дослідженні А.В. Laperriere і співавторів генотип С/С зустрівся тільки в одному випадку (1,6 %) – у 40-річної жінки з раннім розвитком АГ і

**Таблиця** – Частота виявлення генотипів поліморфізму А1166С гена АГТ1 у групах хворих і в групі контролю

Генетичні маркери	АГ (n=60)	АГ + НАЖХП (n=55)	Контрольна група (n=20)
Генотип А/А	33 (55 %)	16 (29,09 %)*°	12 (60 %)
Генотип А/С	21 (35 %)*	29 (52,72 %)*°	5 (25 %)
Генотип С/С	6 (10 %)	10 (18,19 %)	3 (15 %)

**Примітки:** \* – вірогідність відмінностей між групою порівняння та контрольною групою ( $p<0,05$ ), ° – вірогідність відмінностей між групами порівняння ( $p<0,05$ ).

невеликою кількістю факторів ризику [5]. Розподіл генотипів в обстеженій популяції в цілому (пацієнти з АГ і контрольна група, усього n=62) склало: А/А – 74,2 %, А/С – 24,2 % і С/С – 1,6 %, що близько до відповідних значень в європейській популяції [6, 8].

Вивчення розподілу генотипу АGTR1 у різних регіонах світу продемонструвало істотні відмінності в різних етнічних групах. Зіставляючи ці дані, Y. Liu і співавтори відзначили меншу частоту алеля С в азіатській популяції (0-1,4 %) у порівнянні з європейською (1,7-13,0 %) [4].

Дистрибуція алеля С у афроамериканців нижче, в порівнянні з європейцями [7].

Отже, отримані результати підтверджують припущення, що можливо використовувати визначення

поліморфізму А1166С гена АGTR1 для діагностики АГ у поєднанні з НАЖХП.

**Висновки та перспективи подальших досліджень.** Таким чином, за результатами нашого дослідження, генотип А/С гена АGTR1 (А1166С) було асоційовано із поєднаним перебігом АГ і НАЖХП, тоді як протективні властивості А/А генотипу, навпаки, послаблювались.

У подальших дослідженнях планується використати отримані результати для визначення наявності взаємозв'язків із метаболічними порушеннями та структурно-функціональними змінами в печінці у хворих на артеріальну гіпертензію та неалкогольну жирову хворобу печінки.

## References

1. Vyalov SS. Nealkogolnaya zhirovaya bolezn pecheni kak komponent metabolicheskogo sindroma: zhirovaya pechen i ateroskleroz. *Consilium Medicum*. 2012; 5 (14). 41–5. [Russian]
2. Sidorchuk LP. *Kompleksne likuvannya khvorikh na arterialnu gipertenziyu z urakhuvannyam polimorfizmu geniv*. avtoref. diss. ... doktora med. nauk. Abstr. Dr. Sci. (Med.). MOZ Ukrayini, KhNMU. Kharkiv, 2009. 40 s. [Ukrainian]
3. Tseluyko VY, Yakovlyeva LM. Genetichni aspekti arterialnoyi gipertenziyi u khvorikh na ishemichnu khvorobu sertsya. *Arterialnaya gipertenziya*. 2013; 5 (31)Zh 16–20. [Russian]
4. Liu Y, Zhuoma C, Shan G, Cui C, Hou S, Qin W, Cai D, et al. A1166C Polymorphism of the angiotensin II type 1 receptor gene and essential hypertension in han, tibetan and YI populations. *Hypertens Res*. 2002; 25: 515–21. PMID: 12358135.
5. Lapierre AV, Arce ME, Lopez JR, Ciuffo GM. Angiotensin II type 1 receptor A1166C GENE polymorphism and essential hypertension in San Luis. *Biocell*. 2006 Dec; 30 (3): 447–55. PMID: 17375465
6. Bonnardeaux A, Davies E, Jeunemaitre X, Féry I, Charru A, Clauser E, Tired L, Cambien F, Corvol P, Soubrier F. Angiotensin II type 1 receptor gene polymorphisms in human essential hypertension. *Hypertension*. 1994; 24: 63–9. PMID: 8021009.
7. Gainer JV, Hunley TE, Kon V, Nadeau JH, Muldowney JA 3rd, Brown NJ. Angiotensin II type I receptor polymorphism in African Americans lower frequency of the C-1166 variant. *Biochem Mol Biol Int*. 1997; 43: 227–31. PMID: 9315301
8. Alvarez R, Reguero JR, Batalla A, Iglesias-Cubero G, Cortina A, Alvarez V, Coto E. Angiotensin converting enzyme and angiotensin II receptor 1 polymorphisms association with early coronary disease. *Cardiovasc Res*. 1998; 40: 375–9. PMID: 9893731.
9. Fletcher RW, Fletcher SW, Wagner EH. *Clinical epidemiology*. 3 Sub ed. Philadelphia: LippincottWilliams & Wilkins, 1996.
10. Stepanova M, Younossi ZM. Independent association between nonalcoholic fatty liver disease and cardiovascular disease in the US population. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2012; 10 (6): 646–50. PMID: 22245962. DOI: 10.1016/j.cgh.2011.12.039

УДК [616.12-008.331.1+616.36-003.826]-078:57.088.7:575.174.015.3:577.175.853

### ДИСТРИБУЦІЯ ГЕНОТИПОВ ПОЛІМОРФІЗМА А1166С ГЕНА РЕЦЕПТОРА АНГІОТЕНЗИНА ІІ ПЕРВОГО ТИПА У БОЛЬНИХ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗИЄЙ В СОЧЕТАННІ С НЕАЛКОГОЛЬНОЮ ЖИРОВОЮ БОЛЕЗНЬЮ ПЕЧЕНИ

**Бабак О. Я., Зайцева М. М.**

**Резюме.** В статье оценена дистрибуция генотипов полиморфизма А1166С гена рецептора ангиотензина ІІ первого типа у больных артериальной гипертензией в сочетании с неалкогольной жировой болезнью печени. В результате установлено, что в группе больных с сочетанным течением артериальной гипертензии и неалкогольной жировой болезни печени носителями генотипов А/А, А/С и С/С были 16 (29,09 %), 29 (52,72 %) и 10 (18,19 %) соответственно. Таким образом, по результатам нашего исследования, генотип А/С гена рецептора ангиотензина ІІ первого типа (А1166С) был ассоциирован с сочетанным течением артериальной гипертензии и неалкогольной жировой болезни печени, тогда как протективные свойства А/А генотипа, наоборот, ослаблялись.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, неалкогольная жировая болезнь печени, полиморфизм гена рецептора ангиотензина ІІ первого типа.

UDC [616.12-008.331.1+616.36-003.826]-078:57.088.7:575.174.015.3:577.175.853

**The Distribution of Genotypes of Polymorphism A1166c of the Angiotensin II Type 1 Receptor Gene in Patients with Arterial Hypertension in Combination with Non-Alcohol Fatty Liver Disease**

**Babak O., Zaitseva M.**

**Abstract.** The aim of the study is to estimate the distribution of genotypes of polymorphism A1166C of the angiotensin II type 1 receptor gene in patients with arterial hypertension and non-alcoholic fatty liver disease.

Materials and methods. The study encompassed 125 patients with arterial hypertension.

Additionally, the patients with arterial hypertension were divided into subgroups depending on presence of non-alcoholic fatty liver disease: group 1 was made up of patients with arterial hypertension and non-alcoholic fatty liver disease (n=55), group 2 included people without non-alcoholic fatty liver disease (n=60). The control group was represented by 20 apparently healthy people.

The groups were compared according to age and sex. The diagnosis was made in accordance with valid orders of the Ministry of Health of Ukraine. All patients underwent common clinical and instrumental investigations.

The study of polymorphism of the gene of the angiotensin II receptor of the first type was carried out by means of the method of polymerase chain reaction with electrophoretic detection of findings with the use of SNP- EXPRESS assay kit produced by LLC Lirex (Russian Federation). DNA purification out of the whole blood was performed owing to the commercial kit "DNA sorb-B" produced by InterLabService (Russian Federation) according to the instructions provided. Accuracy of genotype frequency distribution was assessed by means of correspondence of Hardy-Weinberg Equilibrium ( $p_i^2 + 2 p_i p_j + p_j^2 = 1$ ). In accordance with Helsinki Declaration, all patients were informed about clinical study and gave their consent to assess polymorphism of the gene in question.

The obtained findings are represented in the form of average value  $\pm$  standard deviation from average value ( $M \pm m$ ). Statistical processing of the findings was carried out by means of Statistica package, version 6.0. In order to make an assessment of differences between groups in distribution, close to normal one, Pearson's criterion was used. Differences in  $p < 0.05$  were considered to be statistically valid.

Results. In the control group, the following distribution of the frequency of genotypes of polymorphism of the angiotensin II receptor of the first type gene (A1166C) occurred: the genotypes A/A, A/C and C/C had 12 (60 %), 5 (25 %) and 3 (15 %) persons, respectively. Genotypes A/A, A/C and C/C had 33 (55 %), 21 (35 %) and 6 (10 %) patients with hypertension respectively.

As a result, it was found that in the group of patients with combined flow of arterial hypertension and non-alcoholic fatty liver disease, carriers of genotypes A/A, A/C and C/C were 16 (29.09 %), 29 (52.72 %) and 10 (18.19 %) respectively.

Patients with arterial hypertension and non-alcoholic fatty liver disease were more likely to have an A/C genotype of 27.72 % ( $\chi^2 = 5.8$ ; OR = 2.58 (95% CI: 1.46-9.95)) and less often A/A for 30.09 % ( $\chi^2 = 8.2$ ; OR = 2.74 (95% CI: 1.22-10.46)) than in the control group.

**Conclusions.** According to our research, the genotype A/C of AGTR1 gene (A1166C) polymorphism was associated with a combined flow of arterial hypertension and non-alcoholic fatty liver disease, while the protective properties of the A/A genotype, on the contrary, were attenuated.

**Keywords:** arterial hypertension, non-alcoholic fatty liver disease, polymorphism of the angiotensin II type 1 receptor gene.

Стаття надійшла 19.08.2017 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs02.04.054  
 УДК 617.55-022.7-06-08533 -035

Бойко В. В., Піга А. С.

## ЕМПІРИЧНА АНТИБАКТЕРІАЛЬНА ТЕРАПІЯ УСКЛАДНЕНИХ ВНУТРІШНЬОЧЕРЕВНИХ ІНФЕКЦІЙ

Харківський національний медичний університет, кафедра хірургії №1

yaartyom888@gmail.com

Метою роботи було вивчення перебігу внутрішньочеревних інфекцій з урахуванням призначення сучасної емпіричної антибактеріальної терапії. Проаналізовано матеріали 27 пацієнтів з внутрішньочеревними інфекціями. Визначено, що частіше реєструвалася *E.coli* у поєднанні з стрептококами, стафілококами, ентерококами та *P.aeruginosa*. У всіх пацієнтів був перитоніт, у 22,2% розвинулися післяопераційні ускладнення незважаючи на призначення сучасної емпіричної терапії у комбінації цефалоспоринів або фторхінолонів з метронідазолом. Ускладнення реєструвалися у пацієнтів старше 60-річного віку з коморбідними станами. Автори вважають доцільним застосування міні-інвазивних технологій для лікування післяопераційних ускладнень, оскільки релапаротомії удорожжували лікування за рахунок додаткового призначення антибактеріальних засобів та тривалого перебування в хірургічному стаціонарі.

**Ключові слова:** інтраабдомінальні інфекції, ускладнення, антибактеріальна терапія.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дана робота є фрагментом НДР «Удосконалення та розробка методів діагностики та хірургічного лікування захворювань і травм органів черевної порожнини та грудної клітки, судин верхніх та нижніх кінцівок із використанням міні-інвазивних методик у пацієнтів на високий ризик розвитку післяопераційних ускладнень», № держ. реєстрації 0116U004991.

**Вступ.** Внутрішньочеревної інфекції виникають внаслідок порушення нормального бар'єру слизової оболонки шлунково-кишкового тракту, що дозволяє нормальній флорі кишечника потрапити до черевної порожнини, переважно колі формним бактеріям (*Escherichia coli*, *Klebsiella spp*, *Proteus spp.* і *Enterobacter spp.*) стрептококам, ентерококам та анаеробним бактеріям. Кишкова флора складається приблизно з 400 видів, але в середньому від чотирьох до шести видів є збудниками внутрішньочеревних інфекцій. Домінуючими ізолятами більшості є *Bacteroides fragilis* та *E. coli* [2, 3, 7, 8]. Існує безліч факторів, які сприяють цьому явищу,

включаючи обмежену здатність клінічних лабораторій ізолювати організми, а також здатність специфічних організмів викликати інфекцію. Експериментальні дослідження на тваринах щодо внутрішньочеревного сепсису показують, що як анаероби, так і коліформні бактерії, приймають участь у патогенезі, причому коліформні бактерії сприяють ранньому сепсису, а разом з анаеробами призводять до утворення абсцесів [1].

Призначення антибактеріальної терапії пов'язано з мікробіологічними змінами флори кишечника, а внутрішньочеревні інфекції в таких умовах більш схильні до залучення нозокоміальних патогенів, таких як *Pseudomonas aeruginosa* та інших стійких організмів. Існує думка, що ентерококи відіграють роль переважно при нозокоміальних, та, особливо, післяопераційних інфекцій [4, 9, 10]. Цільова антимікробна терапія призначається на підставі результатів дослідження культури та чутливості зразків. Більшість антибіотичних схем, що охоплюють коліформні і анаеробні бактерії, мають порівнянну ефективність [5, 6, 11]. В одному метааналізі оцінено 40 рандомізованих або квазі-рандомізованих контрольованих досліджень схем антибіотиків для лікування вторинного перитоніту у дорослих [11]. Всі антибіотики (16 різних порівняльних схем) показали еквівалентний клінічний успіх. Інший систематичний огляд виявив 16 досліджень, які порівнювали різноманітні схеми ускладнених внутрішньочеревних інфекцій, включаючи цефтріаксон плюс метронідазол, піперацилін-тазобактам, ертапенем, доріпенем, іпіпенем-циластатин, меропенем, цефтозозан-тазобактам плюс метронідазол і цефтазидим-авібамат і метронідазол. Клінічний успіх становив від 75% до 97%, і порівняльні препарати загалом були ефективні [5].

**Мета дослідження:** вивчити перебіг внутрішньочеревних інфекцій з урахуванням призначення сучасної емпіричної антибактеріальної терапії.

**Об'єкт та методи дослідження.** Проаналізовано матеріали 27 пацієнтів (19 чоловіків та 8 жінок) з внутрішньочеревними інфекціями віком від 19 до 84 років. Вивчалися клініко-анамнестичні дані, тривалість перебування в хірургічному стаціонарі,

виявлений спектр бактеріальної флори черевної порожнини, особливості призначення антибактеріальної терапії, ускладнення внутрішньочеревних інфекцій та повторні релапаротомії.

Дослідження проведено з дотриманням основних біоетичних положень Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (від 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.

Використовували непараметричні методи статистичної обробки матеріалу, визначали медіану (Me), мінімальні (min) та максимальні (max) значення. Для порівняння даних використовували непараметричний U-критерій Манна-Уїтні (MW) та метод кутового перетворення з оцінкою F-критерія. Різницю параметрів вважали статистично значущою при  $p < 0,05$ . Статистичний аналіз даних проводили за допомогою статистичних пакетів «Excell for Windows», «Statistica 7.0 for Windows».

#### Результати дослідження та їх обговорення.

Спектр діагнозів внаслідок внутрішньочеревних інфекцій представлений таким чином: ус спайкова хвороба з перитонітом - 2 (7,4%), виразкова хвороба дванадцятипалої кишки з перфорацією виразки - 10 (37%), гострий гангренозно-перфоративний апендицит - 10 (37%), рак товстого кишечника з перитонітом - 5 (18,5%). Перебіг внутрішньочеревних інфекцій у всіх пацієнтів характеризувався розвитком перитоніту: серозного – 3 (11,1%), серозно-фібринозного – 4 (14,8%), гнійного – 10 (37,0%), фібринозно-гнійного - 10 (37,0%). А перебіг післяопераційного періоду характеризувався тим, що у 6 (22,2%) з 27 пацієнтів проведена релапаротомія внаслідок тяжкого перебігу та розвитку післяопераційних внутрішньочеревних абсцесів: 4 пацієнта з перфоративною виразкою дванадцятипалої кишки і 2 пацієнта з раком товстого кишечника. Середній вік пацієнтів з релапаротомією склав 63 роки, що більше ніж в загальній когорті пацієнтів з перитонітом (MW test:  $p = 0,0496$ ).

Супутні захворювання мали 10 (37,0%) пацієнтів: ішемічна хвороба серця (5); інфекційний гепатит (1); цукровий діабет 2 типу (1); ожиріння 3-4 ступеня (2); кахексія внаслідок алкоголізму (1), позагоспітальна пневмонія (1). Варто зазначити, що всі пацієнтів з внутрішньочеревними абсцесами та релапаротомією мали супутні захворювання.

Клінічна маніфестація внутрішньочеревних інфекцій почалася у 22 (81, 5%,  $p = 0,0001$ ) пацієнтів у першу добу до надходження до хірургічного стаціонару. Медіаною (Me), мінімальним та максимальним значеннями часу від початку маніфестації до надходження були Me 12 (min - 1; max - 48) го-

дин. У пацієнтів, які потребували в подальшому релапаротомію - Me 7 (min - 3; max - 24) годин, що не відрізнялося від часу маніфестації захворювання загальної когорти.

Дорожняча лікування внутрішньочеревних інфекцій та їх ускладнення визначається не лише вартістю призначеної терапії та обраної хірургічної тактики, а й тривалістю перебування в хірургічному стаціонарі. Так, тривалість перебування в хірургічному стаціонарі загальної когорти пацієнтів з перитонітом склала 10 (min - 6; max - 33) днів; пацієнтів, які потребували релапаротомію – 15 (min - 9; max - 22) днів, що набагато більше (MW test:  $p = 0,0217$ ).

Результати бактеріологічного дослідження вмісту черевної порожнини довели, що найчастішим агентами внутрішньочеревних інфекцій були сполучення флори - 23 хворих (85,7%,  $p = 0,0001$ ). Монофлора висівалася у 4 (14,8%). Частіше за все зареєстровано *E.coli* – 19 (70,3%), разом з *Enterococcus (E.faecalis)* - 5 (18,5%). Грам-позитивна стафілококова флора зареєстрована у 5 (18,5%) пацієнтів: *St.epidirmidis* (1), *St.aureus* (2), їх сполучення у 2. Наявність сполучення ентеробактерій, ентерококів та стафілококів у випоті черевної порожнини було у 4 (14,8%) пацієнтів.

Грамнегативна флора, яка є частим збудником нозокоміальних інфекцій та має високу стійкість до антибіотиків (*P.aerugenosa*) реєструвалася у сполученні з іншими агентами у 4 (14,8%) пацієнтів.

Призначена емпірична антибактеріальна терапія націлена була на ймовірний збудник, а її тривалість залежала від клінічної позитивної динаміки (табл.).

**Таблиця** – Особливості емпіричної антибактеріальної терапії у пацієнтів з ускладненими внутрішньочеревними інфекціями

Антибактеріальний засіб	Абс. (%)
<b>Моноterapia – 6 (22,2%)</b>	
Метронідазол	1 (3,7)
Цефтріаксон	1 (3,7)
Ципрофлоксацин	2 (7,4)
Моксифлоксацин	1 (3,7)
Цефоперазон	1 (7,4)
<b>Біterapia – 17 (62,9%)</b>	
Цефтріаксон+Метронідазол	3 (11,1)
Ципрофлоксацин+Метронідазол	13 (48,1)
Цефтазідім+Метронідазол	1 (3,7)
<b>Комбіновані режими - 4 (14,8%)</b>	
Моксифлоксацин + Цефтріаксон + Метронідазол	2 (7,4)
Ципрофлоксацин + Цефуросім + Метронідазол	2 (7,4)

Отже, з метою контролю над внутрішньочеревними інфекціями, які призводили до розвитку перитоніту, найчастіше емпірично призначалася бітерапія (62,9%,  $p=0,0157$ ) у вигляді цефалоспоринів III покоління з метронідазолом або фторхінолонових антибіотиків II покоління і метронідазолу.

Чотири пацієнта внаслідок розвитку внутрішньочеревних абсцесів потребували релапаротомії та призначення додаткового антибіотика, причому два - фторхінолоновий антибіотик IV покоління.

Тривалість призначення антибактеріальної терапії залежала від розвитку післяопераційних ускладнень внутрішньочеревних інфекцій. Так, у пацієнтів з перитонітами тривалість антибактеріальної терапії склала 5 (min - 2; max - 7) днів, у пацієнтів з потребою в релапаротомії - 9 (min - 4; max - 12) днів (MW test:  $p=0,0067$ ). Оpubліковані дані, які доводять, що інші практики так само, при позитивній клініко-лабораторній картині, обмежують антибактеріальну терапію до чотирьох-п'яти днів [11].

Ефективність такого короткого курсу антибактеріальної терапії була продемонстрована у дослідженні «Оптимізація перитонеальної інфекційної терапії» (STOP-IT), в якій 518 пацієнтам з ускладненими внутрішньочеревними інфекціями випадково призначався фіксований курс антибіотиків протягом  $4\pm 1$  дня (експериментальна група) або антибіотиків до двох днів після розв'язання лихоманки, лейкоцитозу з максимальною тривалістю 10 днів антимікробної терапії (контрольна група) [3, 6]. Середня тривалість антибактеріальної терапії становила 4 дні в експериментальній групі проти 8 днів у

контрольній групі. Нагноєння післяопераційної рани, рецидивання внутрішньочеревних інфекцій або смерть спостерігалися однаково (21,8% в експериментальній групі та 22,3% в контрольній групі). Це дало змогу рекомендувати тривалість антибактеріальної терапії при контрольованих внутрішньочеревних інфекціях до 4-5 днів на рівні Grade 2B.

#### Висновки

1. У пацієнтів дорослого віку з ускладненими внутрішньочеревними інфекціями тривалість антибактеріальної терапії в умовах хірургічного стаціонару склала у середньому 5 днів, що співпадає з рекомендованими.
2. Частіше за все пацієнтам емпірично призначалася бітерапія у комбінації антибіотика цефалоспоринового або фторхінолонового ряду з метронідазолом.
3. Післяопераційні ускладнення відбувалися у 22,2% пацієнтів старше 60 років із супутньою патологією.
4. Призначення антибактеріальних засобів у пацієнтів, які в подальшому потребували релапаротомії, відбувалося не пізніше 24 годин від початку клінічної маніфестації захворювань.
5. Варто більш широко використовувати мініінвазивні методики лікування післяопераційних ускладнень з метою підвищення якості життя та зменшення дорожнечі лікування.

**Перспективи подальших досліджень** стосуватимуться визначенню перебігу та особливостей лікування післяопераційних ускладнень внутрішньочеревних інфекцій з використанням мініінвазивних методик.

#### References

1. Bartlett JG, Onderdonk AB, Louie T, Kasper DL, Gorbach SL. A review. Lessons from an animal model of intra-abdominal sepsis. *Arch Surg.* 1978; 113: 853-7.
2. Butler-Wu SM, Burns EM, Pottinger PS, Magaret AS, Rakeman JL, Matsen FA 3rd, Cookson BT. Optimization of periprosthetic culture for diagnosis of Propionibacterium acnes prosthetic joint infection. *J Clin Microbiol.* 2011; 49: 2490-5. DOI: 10.1128/JCM.00450-11.
3. Crane JK, Hohman DW, Nodzo SR, Duquin TR. Antimicrobial susceptibility of Propionibacterium acnes isolates from shoulder surgery. *Antimicrob Agents Chemother.* 2013; 57: 3424-6. DOI: 10.1128/AAC.00463-13.
4. Harbarth S, Uckay I. Are there patients with peritonitis who require empiric therapy for enterococcus? *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2004; 23: 73-7. DOI: 10.1007/s10096-003-1078-0.
5. Golan Y. Empiric therapy for hospital-acquired, Gram-negative complicated intra-abdominal infection and complicated urinary tract infections: a systematic literature review of current and emerging treatment options. *BMC Infect Dis.* 2015; 15: 313. DOI: 10.1186/s12879-015-1054-1.
6. Goldstein EJ, Solomkin JS, Citron DM, Alder JD. Clinical efficacy and correlation of clinical outcomes with in vitro susceptibility for anaerobic bacteria in patients with complicated intra-abdominal infections treated with moxifloxacin. *Clin Infect Dis.* 2011; 53: 1074-80. DOI: 10.1093/cid/cir664.
7. Lucasti C, Jasovich A, Umeh O, Jiang J, Kaniga K, Friedland I. Efficacy and tolerability of IV doripenem versus meropenem in adults with complicated intra-abdominal infection: a phase III, prospective, multicenter, randomized, double-blind, noninferiority study. *Clin Ther.* 2008; 30: 868-83. DOI: 10.1016/j.clinthera.2008.04.019.
8. Sandra I. Berríos-Torres, Craig A. Umscheid, Bratzler DW, Leas B, Stone EC, Kelz RR, Reinke CE, Morgan S, Solomkin JS, et al.. Centers for Disease Control and Prevention Guideline for the Prevention of Surgical Site Infection, 2017. *JAMA Surg.* 2017; 152 (8): 784-91. DOI: 10.1001/jamasurg.2017.0904.
9. Sawyer RG, Claridge JA, Nathens AB, Rotstein OD, Duane TM, Evans HL, Cook CH, O'Neill PJ, Mazuski JE, et al. Trial of short-course antimicrobial therapy for intraabdominal infection. *N Engl J Med.* 2015; 372: 1996-2005. DOI: 10.1056/NEJMoa1411162.

10. Sitges-Serra A, López MJ, Girvent M, Almirall S, Sancho JJ. Postoperative enterococcal infection after treatment of complicated intra-abdominal sepsis. *Br J Surg*. 2002; 89: 361-7. DOI: 10.1046/j.0007-1323.2001.02023.x
11. Wong PF, Gilliam AD, Kumar S, Shenfine J, O'Dair GN, Leaper DJ. Antibiotic regimens for secondary peritonitis of gastrointestinal origin in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005 Apr; 18 (2): CD004539. DOI: 10.1002/14651858.CD004539.pub2.

УДК 617.55-022.7-06-08533 -035

### ЭМПИРИЧЕСКАЯ АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ ОСЛОЖНЕННЫХ ВНУТРИБРЮШНЫХ ИНФЕКЦИЙ

Бойко В. В., Рига А. С.

**Резюме.** Целью работы было изучение течения внутрибрюшных инфекций с учетом назначения современной эмпирической антибактериальной терапии. Проанализированы материалы 27 пациентов с внутрибрюшными инфекциями. Определено, что чаще регистрировалась *E.coli* в сочетании со стрептококками, стафилококками, энтерококками и *P.aeruginosa*. У всех пациентов был перитонит, у 22,2% развились послеоперационные осложнения, несмотря на назначение современной эмпирической терапии в комбинации цефалоспоринов или фторхинолонов с метронидазолом. Осложнения регистрировались у пациентов старше 60-летнего возраста с коморбидными состояниями. Авторы считают целесообразным применение мини-инвазивных технологий для лечения послеоперационных осложнений, поскольку релапаротомия делает дороже лечение за счет дополнительного назначения антибактериальных средств и длительного пребывания в хирургическом стационаре.

**Ключевые слова:** интраабдоминальные инфекции, осложнения, антибактериальная терапия

UDC 617.55-022.7-06-08533 -035

### Empirical Antibacterial Therapy of Complicated Intra-Abdominal Infections

Bojko V. V., Riga A. S.

**Abstract.** The purpose of the article is to determine the course of intraabdominal infections during the empirical antibacterial therapy.

**Object and methods.** The materials of 27 patients (19 men and 8 women) with intra-abdominal infections aged 19 to 84 years have been analyzed. Studied clinical and anamnesis data, duration of stay in the surgical hospital, revealed the spectrum of the bacterial flora of the abdominal cavity, features of the appointment of antibacterial therapy, complications of intra-abdominal infections and repeated relaparotomy. Non-parametric methods of statistical processing of material were carried out by means of the program "Statistica 7.0. for Windows".

**Results.** The spectrum of diagnoses due to intra-abdominal was following: adhesive disease - 2 (7.4%), duodenal ulcer with ulcer perforation - 10 (37%), acute gangrenous and perforative appendicitis - 10 (37%), colon cancer - 5 (18.5%). The course of intra-abdominal infections in all patients was characterized by the development of peritonitis: serous - 3 (11.1%), serous-fibrinous - 4 (14.8%), purulent - 10 (37.0%), fibrinous-purulent - 10 (37, 0%). The postoperative period was characterized in 6 (22.2%) of 27 patients of relaparotomy due to the severe course and development of postoperative intra-abdominal abscesses: 4 patients with perforated ulcers of 12 colon and 2 patients with colon cancer. The average age of patients with relaparotomy was 63 years, which is more than in the general cohort of patients with peritonitis. The 10 (37.0%) patients have had of concomitant diseases: coronary heart disease (5); infectious hepatitis (1); diabetes mellitus type 2 (1); obesity 3-4 degrees (2); cachexia due to alcoholism (1), community pneumonia (1). All patients with comorbid state developed intra-abdominal abscesses.

It should be noted that the clinical manifestation of intra-abdominal infections began in 22 (81, 5%) patients less than 24 hours before admission to a surgical hospital. The high cost of treating intra-abdominal infections and their complications is determined not only by the cost of the prescribed therapy and the chosen surgical tactics, but also by the length of stay in the surgical hospital. Thus, the duration of stay in a surgical hospital in the general cohort of patients with peritonitis was 10 (min - 6; max - 33) days; patients requiring relaparotomy - 15 (min - 9; max - 22) days, much more ( $p = 0.0217$ ).

It was found out that *E.coli* was more often recorded in combination with *Streptococci*, *Staphylococci*, *Enterococci* and *P. aeruginosa*.

All patients had peritonitis, 22.2% developed postoperative complications. For 62.9% of patients, antibacterial treatment was applied in combination with cephalosporins or fluoroquinolones with metronidazole. Average duration of antibacterial therapy in patients with peritonitis was 5 days, in patients with postoperative complications – 9 days.

Complications were registered in patients older than 60 years of age with comorbid conditions.

*Conclusion.* The authors consider expedient to use mini-invasive technologies for the treatment of postoperative complications, taking into account that relaparotomy makes treatment more expensive due to the additional use of antibacterial agents and prolonged stay in the surgical hospital despite recommended antibacterial therapy.

**Keywords:** intra-abdominal infections, complications, antibacterial treatment.

Стаття надійшла 07.08.2017 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs02.04.059

УДК 616.718.71-001.5

Гутарсеа Н. В.<sup>1</sup>, Гутарсеа В. В.<sup>2</sup>

## ФІЗИЧНА РЕАБІЛІТАЦІЯ ЛІТНИХ ПІДОПІЧНИХ ПСИХОНЕВРОЛОГІЧНОГО ІНТЕРНАТУ З ПЕРЕЛОМОМ ШИЙКИ СТЕГНА БЕЗ УСКЛАДНЕНЬ

<sup>1</sup> Донбаський державний педагогічний університет, Слов'янськ<sup>2</sup> Слов'янський психоневрологічний інтернат, Слов'янськ

v16121965@gmail.com

Метою даної роботи було визначення ефективності застосування спеціальних вправ лікувальної фізичної культури в комплексному відновлювальному лікуванні літніх хворих психоневрологічного інтернату з переломом шийки стегна етапі реабілітації, як більш пріоритетної в порівнянні з звичайною методикою лікувальної фізичної культури. Поширена методика реабілітації та лікувальної фізичної культури включає в себе послідовне використання масажу, фізичних вправ, комплексу лікувальної фізичної культури, який використовується в лікуванні хворих з переломом шийки стегна без ускладнень. В процесі роботи ми оцінювали динаміку перебігу стану підопічних, динаміку больового синдрому, рухливість кінцівок упродовж одного року реабілітаційної терапії з аналогічними показниками у пацієнтів контрольної групи.

**Ключові слова:** фізична реабілітація (ФР), лікувальна фізична культура (ЛФК), літні підопічні, перелом шийки стегна.

**Вступ.** У вітчизняній та зарубіжній літературі достатньо широко висвітлені проблеми лікування пацієнтів з різними видами травматизму і недостатньо – питання організації травматолого-ортопедичної допомоги, профілактики та реабілітації травматологічних хворих. Реабілітацією або відновленням після травм називається процес, під час якого застосовується фізична терапія, мануальна терапія, фізичні вправи, тракційне витягування та інші заходи, спрямовані на повернення можливості продовжувати рухатись або самостійно, або за допомогою будь-яких приладів. Як правило курси реабілітації проводяться в умовах клініки під суворим наглядом лікарів. Важко оцінити важливість реабілітації для відновлення фізичних можливостей у повному обсязі, оскільки без ефективного відновлення існує велика ймовірність повторної травматизації та розвитку інших ускладнень [1].

Щоб зрозуміти, як здійснюється пошкодження шийки стегна у літніх людей, необхідно пояснити

особливості анатомії пахвинної ділянки та кульшового суглоба. Якщо кульшовий суглоб та шийка стегна прикриті тільки суглобовою капсулою, то виникає підвищений ризик їх травматизації. З нижньої частини суглоба крізь капсулу локалізується артерія, яка забезпечує кровопостачання головки кістки і її шийки. У людей похилого віку внаслідок старіння відбувається порушення структури артеріальної стінки та зниження еластичності зв'язкового апарату. Тому під час переломів стегнової кістки в ділянці голівки порушується її васкуляризація, розвиваються дистрофічні та некробіотичні зміни оточуючих тканин. Наявність пошкодження цих тканин необхідно враховувати ще до початку лікування. Отже, при травмі тканин кінцівок розвивається мікрокровотеча, що виникає при руйнуванні капілярів, розташованих на поверхні та глибині шкіри і м'язів, яка швидко поширюється навколо, таким чином збільшуючи зону травматизації. Ця початкова стадія призводить до місцевої запальної реакції, від виразності якої залежить тривалість процесу відновлення. Як відомо, процес запалення в тканинах супроводжується набряком, місцевою гіпертермією, гіперемією, болем і порушенням функції. Перше завдання терапевтичного впливу зводиться до мінімізації цих проявів і прискорення процесу регенерації пошкоджених тканин. Рекомендується іммобілізація ушкодженої кінцівки в перші 2–3 доби [3, 7, 9].

Пошкодження кісткової тканини та м'язів супроводжується тривалим больовим синдромом, який виникає внаслідок травматизації. Скарги хворих концентруються на відчуттях дискомфорту у пахвинній ділянці, в стегні та сідничній ділянці, причому біль може мати прогресуючий характер. Внаслідок травми з переломом шийки стегна кінцівка візуально коротшає. До цього призводить рефлекторне скорочення м'язів. Напруження м'язів незмінно підтягує кінцівку вгору, знижуючи її довжину. Одна із основних ознак – хворі не в змозі підняти пошкоджену кінцівку в лежачому положенні. Стопа має неприродне положення – вивернута назовні. В

деяких випадках при цьому вдається лише злегка зігнути кінцівку в коліні. Біль при переломі стегна звичайно переноситься достатньо добре. Інколи необхідно використовувати знеболюючі препарати. Не завжди, зберігаючи здатність опиратися на ногу, потерпілий може правильно оцінювати свій стан, припускаючи, що дискомфорт в стегні викликаний вивихом або забоєм. Якщо діагностика травми та лікування проведено невчасно, то розвиток процесів в ушкоджених тканинах приводить до ускладнень у вигляді нагноєння, запалень м'яких тканин, аваскулярного некрозу кісток та суглобів [7].

Після травм реабілітація хворих переслідує декілька цілей. Головна з них – це максимально швидке відновлення функцій кінцівки та всього організму. Це має відбутися в найкоротші для людини терміни. Методики та завдання реабілітації індивідуальні, всі вони включають в себе ряд наступних факторів: характер травми; динаміка процесу лікування і відновлювання; дані, отриманих під час обстеження; вид активності в житті. Програма реабілітації завжди повинна бути індивідуальною і складатися з різних критеріїв. Особливість даної програми в тому, що вона здатна досить швидко повернути хворого до колишньої активності [1, 2, 6].

**Мета дослідження** – визначення ефективності застосування розширеної методики ЛФК з включенням способу комплексного лікування літніх хворих психоневрологічного інтернату з переломом шийки стегна у відновлювальному періоді лікування на реабілітаційному етапі як більш ефективної в порівнянні з стандартною методикою ЛФК.

**Об'єкт і методи дослідження.** У дослідженні взяли участь 14 підопічних жіночої статі Слов'янського психоневрологічного інтернату віком більш 60 років з переломом стегнової кістки в ділянці шийки. Всіх хворих було розділено на дві групи – основну (n=7) і контрольну (n=7). В основну групу входили пацієнти, які отримували загальну лікувальну фізкультуру і спеціальну, а також фізіотерапевтичні процедури. У другу групу включили пацієнтів, які отримували тільки загальну ЛФК і фізіотерапію. Лікувальна фізкультура розділяється на загальну і спеціальну. Загальна фізкультура спрямована на оздоровлення організму в цілому за допомогою загальнозміцнюючих вправ. Спеціальні тренування передбачають вправи, які впливають безпосередньо на хворий орган і сприяють зрощенню кістки. Вправи ЛФК може призначити тільки лікар, індивідуально для кожного пацієнта. Лікувальна гімнастика розробляється на основі того, як хворий почувається під час лікування. Крім ЛФК в реабілітацію входить масаж, фізіопроцедури, що сприяють оновленню кістки.

У першому періоді лікування в комплекс ЛФК при переломі шийки стегна входять спеціальні

вправи на згинання та розгинання стопи, згинання та розгинання пальців, статичну електрику і розслаблення м'язів всієї кінцівки. Також хворому рекомендується виконувати вправи лікувальної гімнастики при переломі шийки стегна, які включають в себе напругу чотириголового м'яза стегна і легке згинання та розгинання кінцівки у колінному суглобі. У другому періоді лікування комплекс ЛФК при переломі стегна залишається колишнім, а також додаються такі вправи, як відведення, приведення, піднімання і опускання хворий ноги зі сторонньою підтримкою [9, 10, 14].

Крім перерахованих вище вправ, при переломі застосовується додатковий комплекс, що допомагає відновити ходу значно швидше. Для цього можна захоплювати і утримувати невеликий предмет пальцями пошкодженої ноги. Можна взяти гімнастичну палицю або м'ячик для тенісу та спробувати покатати ці предмети стопою хворий ноги. Щоб реабілітація пройшла успішно, можна підніматися на носки, ставати на п'яти, ходити по тильній і зовнішній стороні стопи, ходити один за одним, тому і боком [4, 9, 10, 14]. Обмеженнями було те, що підопічні психоневрологічного інтернату не завжди об'єктивно оцінювали свій стан, не завжди правильно описували своє відчуття і скарги. Критеріями ефективності були наступні показники: збільшення обсягу руху в пошкодженій кінцівці, зменшення больових відчуттів, зниження тону м'язів в місці пошкодження, амплітудних характеристик пошкодженої кінцівки по відношенню до моделі, динаміка приросту швидкісно-силових можливостей [7, 8]. Дослідження проводилось упродовж 12 місяців з початку отримання травми кожним з підопічних, усі травмовані обстежені за допомогою рентгенографії та з консультацією лікаря-травматолога. За психологічним станом та віком оперативне втручання не рекомендовано. Реабілітація проводилась по місту знаходження підопічних в інтернаті. Динаміку больового синдрому визначали за допомогою візуальної аналогової шкалою – ВАШ [11].

Дослідження проведено з дотриманням основних біоетичних положень Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (від 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.

**Результати дослідження та їх обговорення.** Порівнюючи отримані результати дослідження за період реабілітації протягом року, була встановлена достовірність відмінностей в основній та контрольній групах, а також позитивну динаміку показників в процесі роботи з підопічними.

В ході дослідження було встановлено, що в основній групі наприкінці періоду реабілітації спостерігалось значне покращення самопочуття хворих, зменшувалось відчуття болю, функції кінцівки та руху відновлювались значно раніше, ніж в контрольній групі. Наприклад, у п'ятьох пацієнтів функція пошкодженої кінцівки відновилась набагато раніше, ніж у хворих з контрольної групи, в якій лише тільки у двох пацієнтів спостерігалось покращення, а також в цієї групі спостерігалось одне погіршення (табл. 1, рис. 1).

Погіршення у одного пацієнта обумовлено тим, що сама підопічна, завдяки основному діагнозу не виконувала вправи в повному обсязі, з нею важко було поводити ЛФК, а лише проводився масаж та прості фізичні вправи.

Результати первинного обстеження дають підставу вважати, що на початку фізичної реабілітації (ФР) основна і контрольна групи не мали відмінностей за виразністю больового синдрому, а наприкінці періоду реабілітації (ПР) цей синдром значно знизився переважно в основній групі (табл. 2, рис. 2). В контрольній групі виразність больового синдрому залишилася в більшій чи меншій мірі.

#### Висновки

1. Клінічне обстеження після проведення фізичної реабілітації на місті у підопічних психоневрологічного інтернату продемонструвало ефективність розширених фізичних вправ в комбінації з фізіо-

терапією в порівнянні з традиційної ЛФК при реабілітації хворих з переломами шийки стегна.

2. Аналіз результатів проведеного дослідження показав, що застосування комплексної методики реабілітації, що включає в себе тренувальні вправи різної спрямованості, в поєднанні з додатковими вправами ЛФК і ручним масажем, виконаних у відповідних технологічних режимах, дозволяє скоротити терміни відновлення функціональних можливостей пошкодженої кінцівки і загальної працездатності.
3. Застосування комплексної методики реабілітації в поєднанні з додатковими вправами ЛФК і ручним масажем, виконаними у відповідних технологічних режимах, дозволяє значно раніше позбавитись синдрому болю, що сприяє кращому перенесенню пошкодження та має позитивний вплив на психічний стан пацієнтів.
4. Менша ефективність у контрольній групі може свідчити про недостатність простих традиційних фізичних вправ у пацієнтів з переломом шийки стегна.
5. Комплексне використання фізичних засобів реабілітації з урахуванням розроблених принципів дозволяє значно підвищити ефективність реабілітаційного процесу, знижуючи терміни тимчасової непрацездатності травматологічних хворих.

**Перспективи подальших досліджень.** В подальшому планується оцінити стан підопічних похилого віку та функції кінцівок після пошкодження у відновлювальному періоді протягом другого року.

**Таблиця 1** – Ефективність встановлення функції кінцівки у різних групах

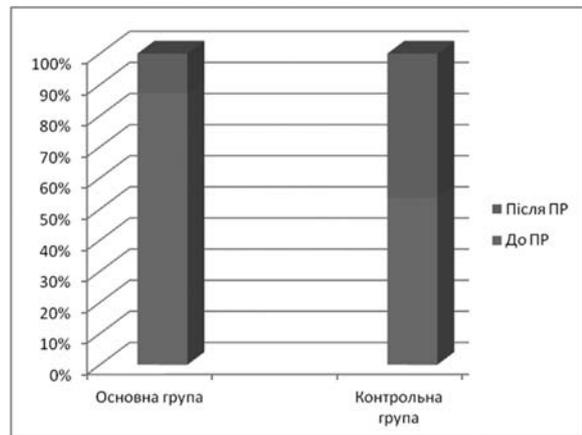
Результати	Основна група (n=7)	Контрольна група (n=7)
Покращення	5 (71,4 %)	2 (28,5 %)
Погіршення	-	1 (14,4 %)
Без змін	2 (28,6 %)	4 (57,1 %)



**Рис. 1.** Покращення функції кінцівки в основній та контрольній групах

**Таблиця 2** – Порівняння результатів тестування пацієнтів по візуальній шкалі болю до і після початку періоду реабілітації

Група дослідження	n	ВАШ на початку ПР	%	ВАШ наприкінці ПР	%
Основна	7	7	100	1	14,3
Контрольна	7	7	100	6	85,7



**Рис. 2.** Зменшення болю в основній та в контрольній групах за ВАШ

## References

1. Artemenko EP. *Sovershenstvovanie metodiki vosstanovleniya trudosposobnosti posle perelomov kostey goleni*: (fiz. uprazhneniya i massazh): avtoref. dis... kand. ped. nauk. Abstr. PhD. (Ped.). Omsk, 1996. 28 s. [Russian].
2. Bakhrakh II, Grets GN. *Organizatsionnye, metodicheskie i pravovye osnovy fizicheskoy reabilitatsii: ucheb posobie*. Smolenskiy gos in-t fiz kultury. Smolensk, 2003. 151 s. [Russian].
3. Belaya NA. *Lechebnaya fizkultura i massazh: uchebno-metodicheskoe posobie dlya meditsinskikh rabotnikov*. M: Sovetskiy sport, 2001. 271 s. [Russian].
4. Valeev NM, Kudryavtsev NE, Shaktrev AG. *Praktikum po LFK: metodicheskaya razrabotka*. M, 2003. 44 s. [Russian].
5. Epifanov VA. *Lechebnaya fizicheskaya kultura: spravochnik*. 2016. 448 s. [Russian].
6. *Meditsinskaya reabilitatsiya: rukovodstvo dlya vrachey*. Pod red VA Epifanova. M: MEDpress-inform, 2008. 352 s. [Russian].
7. Evseev SP, Shapkova LV. *Adaptivnaya fizicheskaya kultura: uchebnoe posobie*. M: Sovetskiy sport, 2000. 240 s. [Russian].
8. Epifanov VA. *Lechebnaya fizicheskaya kultura: uchebnoe posobie*. M: GEOTAR- Media, 2006. 568 s. [Russian].
9. Epifanov VA. *Reabilitatsiya v travmatologii*. M: GEOTAR- Media, 2010. 336 s. [Russian].
10. Kots YaM. *Sportivnaya fiziologiya*. M: Fizkultura i sport, 1998. 240 s. [Russian].
11. *Travmatologiya: natsionalnoe rukovodstvo*. Pod red GP Kotelnikova, SP Mironova. M: GEOTAR-Media, 2008. 808 s. [Russian].
12. Milyukova IV, Evdokimova TA. *Lechebnaya fizkultura: noveyshiyy spravochnik*. Izdatelstvo Eksmo, 2003. 864 s. [Russian].
13. Denis Briem D, Lehmann W, Ruecker AH, Windolf J, Rueger JM, Linhart W. Factors influencing the quality of life after burst fractures of the thoracolumbar transition. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2004 Jul 9: 234–6.
14. Harris Ditunno J. Predicting recovery after spinal cord injury: a rehabilitation imperative. *Arch Phys Med Rehab*. 1999; 80 (4): 361–4.

УДК 616.718.71-001.5

**ФИЗИЧЕСКАЯ РЕАБИЛИТАЦИЯ ПОЖИЛЫХ ПАЦИЕНТОВ  
ПСИХОНЕВРОЛОГИЧЕСКОГО ИНТЕРНАТА С ПЕРЕЛОМ  
ШЕЙКИ БЕДРА БЕЗ ОСЛОЖНЕНИЙ**

*Гутарева Н. В., Гутарев В. В.*

**Резюме.** Реабилитация больных в период после травм имеет несколько целей, главная из которых это максимально оперативное восстановление функций организма, которое должно произойти в кратчайшие сроки. Задание реабилитации в целом индивидуальны – тут все зависит от следующих факторов: характера травмы; динамики процесса восстановления; данных, полученных в результате обследования; вида активности в жизни.

Программа реабилитации всегда должна быть индивидуальной и составляться, с учетом разных критериев. Особенность данной программы состоит в том, что она может достаточно быстро вернуть больного к предыдущей активности.

Как показывает практика, сроки успешной реабилитации после травмы шейки бедра зависят от эффективности методов лечения, грамотно разработанной программы терапии. Значение также имеет то, насколько своевременно были приняты меры, направленные на восстановление подвижности конечности. Начинать реабилитацию необходимо приблизительно на 2-3 сутки после перенесения травмы. Для закрепления результатов может понадобиться прохождение нескольких последовательных курсов восстановительной терапии.

**Ключевые слова:** физическая реабилитация (ФР), ЛФК, пожилые подопечные, перелом шейки бедра.

UDC 616.718.71-001.5

**Physical Rehabilitation of Psychoneurological Assylum Elderly Patients  
with Femoral Neck Fracture without Complications**

*Gutareva N. V., Gutarev V. V.*

**Abstract.** Problems of curing various types of injuries are quite widely covered in the Ukrainian and foreign literature but quite insufficiently. The organization of trauma and orthopedic care and the prevention of injuries are not fully discussed. Trauma rehabilitation is the process of using physical therapy, manual therapy, physical exercises, traction stretching and other exercises aimed at restoring the ability to continue moving either independently or with the help of any device. As a rule, rehabilitation courses are conducted in hospital under the

strict supervision of doctors. It is difficult to overestimate the importance of rehabilitation to restore full physical capacity, since there is a high probability of repeated trauma or development of complications without effective rehabilitation.

To understand how the femoral neck fracture occurs in the elderly and old people, one must know the structural features of this part of the body. The site is prone to injury, covered only by the joint capsule covering the periosteum. The arteries responsible for supplying the head and neck with blood pass through the lower edge of the joint capsule. Directly to the head there is only one artery, which is in a bundle, connecting it and the hollow of the joint. But it is overgrown in the elderly. Here the blood supply goes only from below, from the cervical spine. If the bone is refracted close to the head, then it ceases to receive blood. As a result, the tissues die and eventually dissolve.

Certain pathological changes occur in damaged tissues. This fact must be taken into account before starting treatment. So, in the case of muscle injury, tendons, the initial reaction is a microcirculation that occurs when the capillaries break around these structures, which quickly spreads to neighboring tissues, increasing the traumatized zone. This initial stage leads to a local inflammatory response, the severity of which determines the duration of the recovery process. As is known, the process of inflammation in the tissues is accompanied by edema, local hyperthermia, hyperemia, pain and impaired function. Thus the task of therapeutic influence is reduced to minimizing these manifestations and accelerating the process of regeneration of damaged tissues. Immobilization of the injured limb is recommended for the first 3 days.

Like any other damage of bone tissue, the presented trauma is accompanied by the development of a serious pain syndrome. The main localization of discomfort is the inguinal region. Here the pain is progressive. The leg is visually shortened with the femoral neck fracture. This leads to a reflex reduction in muscle mass. The strained musculature automatically pulls the limb upward, reducing its length. A direct sign of injury is the lack of the possibility of raising the leg in a supine position. At the same time, the foot can unnaturally turn outward. In the best case, it will only be possible to flex the limb slightly in the knee. Sometimes with a femoral neck fracture the pain is completely tolerated. While retaining the ability to lean on the leg, the injured may assume that the discomfort is caused by a dislocation or a slaughter. The result of untimely detection of the problem and the lack of appropriate therapy is often complications in the form of suppuration, inflammation of soft tissues, necrosis of bones and joints.

Rehabilitation of patients after the trauma pursues several goals; the main one of them is the most rapid restoration of the body's functions, which should take place in the shortest possible time. The tasks of rehabilitation in general are individual as everything depends on the following factors: the nature of the injury; dynamics of the recovery process; data obtained after the survey; a type of activity in life.

The rehabilitation program should always be individual and developed according to different criteria. The peculiarity of this program is that it is able to quickly return the patient to the previous activity.

Regular physical exertion is an indispensable condition for the injured, who count on early restoration of activity. During the therapy, specialists develop a complex of motor and respiratory exercises, with the help of which rehabilitation after the operation of a femoral neck fracture occurs. The transition to the cane with the gradual complication of training is possible in a few months from the start of the rehabilitation program.

The practice shows that the terms of successful rehabilitation after femoral neck fracture depend on the effectiveness of treatment methods, the competent development of a therapy program. The timely first aid is also significant for restoring limb mobility. It is necessary to begin rehabilitation 2-3 days after the operation. To consolidate the results, it may be necessary to undergo several consecutive courses of restorative therapy.

**Keywords:** physical rehabilitation (FR), exercise therapy, elderly patients, femoral neck fracture.

Стаття надійшла 25.08.2017 р.

*Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування*

DOI: 10.26693/jmbs02.04.064

УДК 612.46:616.12-008.331.1:616.12-008.318.4

Іванкова А. В., Іванова Є. І.

## СТАН ФУНКЦІЇ НИРОК У ХВОРИХ НА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ З РІЗНИМИ ФОРМАМИ ЕКСТРАСИСТОЛІЇ

Вінницький національний медичний університет,

ivanovanasty92@gmail.com

Ураження нирок при артеріальній гіпертензії розглядається в низці типових варіантів ураження органів-мішеней, таких як серце, судини та мозок. Проте, не дивлячись на значну кількість робіт, які присвячені вивченню зв'язку між серцевою та нирковою патологією, велика кількість питань стосовно цієї проблеми досі залишається невивченою. Одним з таких питань є особливості порушення функції нирок у хворих на артеріальну гіпертензію, що мають різні види екстрасистолії.

Результати дослідження вказують на більш важкі порушення функції нирок у хворих на гіпертонічну хворобу та шлуночкову екстрасистолію, що можна пояснити як ранні ознаки кардіоренальних порушень, що мають місце у даній категорії хворих. Тому постає запитання про виявлення та дослідження більш ранніх маркерів ниркової дисфункції, а також оптимізацію антиаритмічного лікування у даної категорії хворих.

**Ключові слова:** кардіоренальний синдром, артеріальна гіпертензія, гіпертонічна хвороба, суправентрикулярна екстрасистолія, шлуночкова екстрасистолія, сечова кислота, мікроальбумінурія, швидкість клубочкової фільтрації.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дана робота є фрагментом НДР «Порушення функції ендотелію та жирової тканини, їх зв'язок з функціональним станом печінки та серцево-судинним ремоделюванням та можливості їх корекції у хворих з серцево-судинною патологією», № державної реєстрації 0113U007670.

**Вступ.** Хворі, що страждають на артеріальну гіпертензію (АГ) можуть мати різноманітні порушення серцевого ритму, найбільш частими серед яких є фібриляція передсердь (ФП), суправентрикулярна (СЕ) і шлуночкова екстрасистолія (ШЕ). Деякі з цих пацієнтів мають певні суб'єктивні відчуття (відчуття перебоїв в роботі серця та/або серцебиття), в той час як аритмії інших протікають безсимптомно, тому не мають необхідного обсягу лікування. ФП – найбільш вивчене порушення ритму у хворих з АГ [3, 4, 10]. Розвиток ФП у пацієнтів з АГ вивчений досить детально, проте чинники виникнення та механізми екстрасистолії у хворих

на АГ на сьогоднішній день вивчені недостатньо. При СЕ вірогідність розвитку гострого порушення мозкового кровообігу суттєво зростає, навіть без урахування інших прогностично несприятливих факторів [9]. Поява СЕ після тесту з фізичним навантаженням у хворих на АГ передбачає розвиток ФП в подальшому [8]. Відомо, що у хворих на АГ ШЕ збільшує ризик серцевої смерті, навіть при відсутності супутньої ішемічної хвороби серця [11, 13, 16]. Проте на сьогодні не виділені чіткі критерії для прогнозування розвитку екстрасистолій у хворих АГ.

Ураження нирок при АГ розглядається в низці типових варіантів ураження органів-мішеней, таких як серце, судини та мозок. Зростання інтересу до порушення нирок при АГ може бути виправданим з огляду на поширеність нефросклерозу як причини розвитку ниркової недостатності, а також тим, що виникнення навіть незначних ознак порушення функції нирок (підвищення вмісту креатиніну, зниження кліренсу креатиніну, поява мікро- та макроальбумінурії) означає значне підвищення ризику розвитку серцево-судинних (СС) ускладнень та кардіальної смерті [2, 7].

Деякі десятиріч тому було виявлено, що у хворих на АГ спостерігається підвищена екскреція альбуміну з сечею, яка корелює з рівнем артеріального тиску (АТ) та зменшується на фоні антигіпертензивної терапії [5, 6]. У серії крупних проспективних досліджень доведено, що наявність мікроальбумінурії (МАУ) є показником генералізованої дисфункції ендотелію судин, а не тільки клубочкового апарату нирок і предиктором кардіоваскулярних катастроф у хворих із СС патологією, і в першу чергу у хворих на АГ [12, 15].

Останнім часом виявлений зв'язок між сечовою кислотою (СК) і СС патологією, порушенням вуглеводного та ліпідного обмінів. Згідно з даними цілого ряду досліджень, підвищення вмісту в крові СК асоціюється з порушенням функції ендотелію – пригніченням продукції оксиду азоту, проліферацією гладком'язових клітин судин, активацією запалення, симпатoadреналової системи та ренін-ангіотензивної системи, цукровим діабетом, гіперінсулінемією, інсулінорезистентністю, порушеннями ліпідного обміну, розвитком і прогресуванням АГ,

ураженням органів-мішеней та погіршенням загального прогнозу для таких пацієнтів [1, 14].

**Мета дослідження:** визначити характер порушень функціонального стану СС системи і нирок у хворих на гіпертонічну хворобу (ГХ) II стадії з різними варіантами екстрасистолії.

**Об'єкт і методи дослідження.** Для досягнення мети дослідження, було обстежено 60 хворих із ГХ II стадії та частою екстрасистолією (*основний клінічний масив*) віком від 35 до 64 (в середньому  $54,4 \pm 1,3$ ) років. Крім того нами обстежено 30 пацієнтів із ГХ II стадії без порушень серцевого ритму віком від 40 до 65 (в середньому  $55,0 \pm 1,7$ ) років, які склали *групу порівняння*. Серед основного масиву 22 (36,7%) пацієнти були чоловічої і 38 (63,3%) – жіночої статі. У свою чергу в пацієнтів групи порівняння реєстрували 13 (43,3%) чоловіків і 17 (56,7%) жінок.

Від кожної людини отримано письмову згоду на проведення дослідження, згідно з рекомендаціями етичних комітетів з питань біомедичних досліджень, законодавства України про охорону здоров'я та Гельсінської декларації 2000 р., директиви Європейського товариства 86/609 стосовно участі людей у медико-біологічних дослідженнях.

**Об'єкт дослідження** - порушення структурно-функціонального стану СС системи і нирок у хворих на ГХ і часту екстрасистолію.

**Методи дослідження:**

- 1) загальноклінічні методи, клінічне спостереження за хворими з АГ;
- 2) інструментальні методи (електрокардіографія (ЕКГ) в 12 стандартних відведеннях, холтеровське моніторування ЕКГ; добовий моніторинг АТ, ехокардіографія (ЕхоКГ) в М-, В- і Д-режимах);
- 3) лабораторні і біохімічні методи (креатинін, СК, протеїнурія, МАУ, ШКФ за формулою  $СКД-ЕПІ$ );
- 4) статистичні методи (методи параметричної і непараметричної статистики).

**Результати дослідження та їх обговорення.**

Розподіл на *основні клінічні групи* проводили за варіантом екстрасистолії, який визначали за даними ХМ ЕКГ. На цій підставі було виділено 2 клінічні групи: 1-а – 30 хворих із частою суправентрикулярною і 2-а – 30 хворих із частою шлуночковою екстрасистолією. Гіпертензивний анамнез в обстежених групах коливався від 4 до 11 (в середньому  $6,2 \pm 0,5$ ) років. Аритмічний – від 2 до 8 (в середньому  $4,9 \pm 0,8$ ) років.

Результати аналізу добової регуляції ЧСС (згідно даних ХМ ЕКГ) в різних групах хворих свідчили, що в пацієнтів із СЕ, на відміну від хворих із ШЕ, реєстрували закономірно вищу кількість СЕ, як за добу, так і за 1 годину дослідження. У свою чергу, в пацієнтів із частою ШЕ реєстрували закономі-

рно вищу частоту ШЕ як за добу, так і за 1 годину дослідження. Кількість цих екстрасистол у групі з частою СЕ за добу не перевищило 70 і за 1 год дослідження 3.

Аналіз функціонального стану нирок в цілому по контингенту обстежених свідчив, що в 14 (15,6%) випадків реєстрували протеїнурію і в 31 (34,4%) – МАУ. Середній рівень МАУ склав  $162 \pm 13,5$  мг/л. Рівень креатинину крові коливався від 62 до 104 і в середньому склав  $82,4 \pm 2,7$  мкмоль/л. Середня величина ШКФ, розрахованої за формулою  $СКД-ЕПІ$  склала  $76,1 \pm 2,1$  мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>. При цьому в 79 (87,8%) випадків реєстрували ШКФ > 60 і в 11 (12,2%) -  $\leq 60$  мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>. Отже, серед обстежених нами пацієнтів суттєво ( $p < 0,0001$ ) переважає хворі з ШКФ > 60 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>.

У 23 (25,6%) обстежених нами пацієнтів спостерігались біохімічні ознаки гіперурікемії (рівень сечової кислоти > 420 мкмоль/л у чоловіків і > 360 мкмоль/л у жінок), середній рівень сечової кислоти склав  $355,2 \pm 4,2$  ммоль/л. Отримані дані свідчили, що в пацієнтів із ГХ і частою екстрасистолією, не залежно від її варіанту, в порівнянні з пацієнтами без аритмій реєструється суттєве збільшення середнього рівня СК. Останній факт показував, що можливим предиктором розвитку аритмій в пацієнтів із ГХ слід розглядати рівень СК.

Звертало увагу, що найбільші розбіжності в проаналізованих показниках виявили пацієнти з частою ШЕ. Так, в цій групі хворих, на відміну від пацієнтів без аритмій і з частою СЕ, спостерігали достовірне збільшення частоти випадків МАУ, сумарної частоти випадків МАУ + протеїнемія і середнього рівня СК та зменшення величини ШКФ. Крім того, в пацієнтів із ГХ і частою ШЕ, на відміну від хворих групи контролю, спостерігали суттєве збільшення рівня креатинину крові і збільшення частоти випадків гіперурікемії.

**Висновки.** У хворих із ГХ II стадії наявність частоті ШЕ асоційована з збільшенням частоти випадків МАУ і сумарної частоти випадків протеїнурія + МАУ, рівнем СК та зменшенням функціональної здатності нирок, що визначається за величиною ШКФ. У хворих із ГХ II стадії наявність частоті СЕ асоційовано лише з плазмовим рівнем СК, що можна пояснити як ранні ознаки кардіоренальних порушень, що мають місце у даній категорії хворих.

**Перспективи подальших досліджень.** Доцільним є подальше поглиблене вивчення даної проблеми: з'ясування питань стосовно характеру і темпів розвитку гіпертензивної нефропатії у різних категорій хворих на ГХ, виявлення і дослідження більш ранніх маркерів ниркової дисфункції, оптимізація лікування екстрасистолії в різних категорій хворих, оцінка антиаритмічної ефективності різних груп антиаритмічних препаратів у хворих на ГХ.

## References

1. Arutyunov GP, Dragunov DO, Sokolova AV. Vsaimosvyaz mezhdru natriiurezom, pokazatelyami tsentralnoi gemodinamiki i plazmennoi kontsentratsii angiotenzina II [The relationship between natriuresis, central hemodynamics and plasma concentrations of angiotensin II]. *Klinicheskaya nefrologiya*. 2013; 6: 24-8. [Russian].
2. Dzyak GV, Kaplan PA. Kardiorenalnuyi sindrom: patofiziologiya, verifitsatsiya, podchodu k lecheniyu [Cardiorenal syndrome: pathophysiology, verification, approaches to treatment]. *Pochki*. 2012. 13 p. [Russian].
3. Doshhichin VL. Lechenie bolnyh s zheludochkovymi aritmijami [Treatment of patients with ventricular arrhythmias]. *Russkij medicinskij zhurnal*. 2011; 18: 736-9. [Russian].
4. Zharinov OJ, Kuc VO. Diagnostika ta vedennja hvorih z ekstrasistolijeju [Diagnosis and management of patients with extrasystole]. *Ukr Kardiol Zhurn*. 2007; 4: 96-105. [Russian].
5. Nagajceva SS, Shvecov MJu, i dr. Issledovanie albuminurii kak markera hronicheskoi bolezni pochek u vzroslogo trudosposobnogo naselenija [Study of albuminuria as a marker of chronic kidney disease in an adult working-age population]. *Almanah klinicheskoi mediciny*. 2014; 30: 37-45. [Russian].
6. Moiseev VS, Kobalava ZhD. Kardiorenalne sindromy (patogeneticheskie, kliniko-diagnosticheskie i terapevticheskie aspekty) [Cardiorenal syndromes (pathogenetic, clinical-diagnostic and therapeutic aspects)] *Terapevticheskij arhiv*. 2011; 12: 5-11. [Russian].
7. Sirenko JuM. Gipertonichna hvoroba: dovidkove vidannja [Hypertension: a reference edition]. K: Zdorovja, 2013. 240 p. [Ukrainian].
8. Folkeringa RJ, Hartgers J, Tieleman RG, Gorgels AP, Dassen WRM, Crijns HJGM. Atrial extrasystoles after exercise predict atrial fibrillation in patients with left ventricular hypertrophy. *Heart*. 2006; 92: 545-6. PMID: PMC1860875. doi: 10.1136/hrt.2005.069542.
9. Engstrom G, Hedblad B, Juul-Moller S, Tyden P, Janzon L. Cardiac arrhythmias and stroke: Increased risk in men with high frequency of atrial ectopic beats. *Stroke*. 2000; 31: 2925-9. PMID: 11108750.
10. Kannel WB. Hypertension: reflections on risks and prognostication. *Medical Clinics of North America*. 2009; 93 (3): 541-58. PMID: 19427490. PMID: PMC3719976. DOI: 10.1016/j.mcna.2009.02.006.
11. Le Heuzey JY. Cardiac prognosis in hypertensive patients. Incidence of sudden death and ventricular arrhythmias. *Am J Med*. 1988; 84 (1B): 65-8. PMID: 3341389. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/0002-9343\(88\)90816-9](http://dx.doi.org/10.1016/0002-9343(88)90816-9).
12. Olsen MH. Blood pressure independent association between glomerular albumin leakage and electrocardiographic left ventricular hypertrophy: the LIFE study. *Journal of Human Hypertension*, 2006; 16: 591 - 5.
13. Purmah Y, Proietti M, Laroche C, Mazurek M, Tahmatzidis D, Boriani G, Novo S, Lip GYH. Rate vs. rhythm control and adverse outcomes among European patients with atrial fibrillation. *Europace*. 2017; 19 (3): 241-50. PMID: 28160483. DOI: 10.1093/europace/euw421.
14. Verdecchia P, Schillaci G, Reboldi G, Santusano F, Porcellati C, Brunetti P. Relation between serum uric acid and risk of cardiovascular disease in essential hypertension: the Piuma Study. *Hypertension*. 2010; 36: 1072-8. PMID: 11116127.
15. Yahalom G, Schwartz R, Schwammenthal Y, Merzeliak O, Toashi M, Orion D, Sela BA, Tanne D. Chronic kidney disease and clinical outcome in patients with acute stroke. *Stroke*. 2009; 40: 1296-303. PMID: 19182072. DOI: 10.1161/STROKEAHA.108.520882.
16. Zeng Z, Zhou R, Lian O. Comparison of arrhythmias different left ventricular geometric patterns in essential. *J Tongji Med Univ*. 2011; 21 (2): 93-6.

УДК 612.46:616.12-008.331.1:616.12-008.318.4

### СОСТОЯНИЕ ФУНКЦИИ ПОЧЕК У БОЛЬНЫХ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ С РАЗНЫМИ ФОРМАМИ ЭКСТРАСИСТОЛИИ

**Иванкова А. В., Иванова Е. И.**

**Резюме.** Поражение почек при артериальной гипертензии рассматривается в связке с типичными вариантами нарушений органов-мишеней, таких как сердце, сосуды и мозг. Однако, не смотря на большое количество работ, посвященных изучению взаимосвязи между сердечной и почечной патологией, большое количество вопросов относительно этой проблемы остается неизученным. Одним из таких вопросов есть изучение особенностей нарушения функции почек у больных артериальной гипертензией, что имеют различные формы экстрасистолии.

Результаты исследования показывают более тяжелые нарушения функции почек у больных гипертонической болезнью и желудочковой экстрасистолией, что можно объяснить как ранние признаки кардиоренальных нарушений, что имеют место у данной категории больных. Поэтому возникает вопрос о выявлении и исследовании более ранних маркеров почечной дисфункции, а также об оптимизации антиаритмического лечения у данной категории больных.

**Ключевые слова:** кардиоренальный синдром, артериальная гипертензия, гипертоническая болезнь, суправентрикулярная экстрасистолия, желудочковая экстрасистолия, мочевиная кислота, микроальбуминурия, скорость клубочковой фильтрации.

UDC 612.46:616.12-008.331.1:616.12-008.318.4

**Nursing Function Condition in Patients with Hypertonic Disease Including Different Forms of Extrasystoly**

**Ivankova A., Ivanova E.**

**Abstract.** Renal impairment in arterial hypertension is considered a typical lesions variant of target organs such as: heart, blood vessels and brain. Growing interest in renal impairment in arterial hypertension may be justified given the prevalence of nephrosclerosis as a cause of renal failure, and the fact that even slight signs of renal dysfunction appear (increased creatinine, decreased creatinine clearance, the appearance of micro- and macroalbuminuria) means a significant increase in the risk of cardiovascular complications developing and cardiac death. However, despite a large number of works devoted to the study of the cardiac and renal pathology connection, a large number of issues regarding this problem still remain unexplored. One of them devoted to peculiarities of the kidneys' disorder in patients with arterial hypertension, having different types of extrasystoles. In addition, the question of more accurate markers of renal dysfunction usage, such as: microalbuminuria, uric acid and cystatin C.

*The purpose* of the article is to determine the nature of functional condition of cardio-vascular system and kidneys' violations in patients with hypertonic disease with different variants of extrasystoles.

*Materials and methods:* Common clinical methods, clinical observation of patients with hypertension; Instrumental methods (electrocardiography in 12 standard leads, Holter monitoring of ECG; echocardiography in M-, B- and D-modes); Laboratory and biochemical methods (creatinine, uric acid, proteinuria, microalbuminuria, glomerular filtration rate by the formula CKD-EPI); Statistical methods (methods of parametric and nonparametric statistics).

*Results.* All patients (90 people) were divided into groups, depending on the extrasystole version. The first group included patients with hypertension and supraventricular extrasystole, the second – patients with hypertension and ventricular extrasystole. The comparison group consisted of 30 people for hypertension without cardiac rhythm disturbances.

The obtained data showed that in patients with hypertension and frequent extrasystole, regardless of its variant, in comparison with patients without arrhythmias, a significant increase in the average level of uric acid is recorded. The latter fact showed that the possible predictor of arrhythmia in patients with hypertension was the level of uric acid.

Attention was drawn to the fact that the most evident differences in the analyzed parameters were found in patients with a frequency of ventricular extrasystole. Thus, in this group of patients, unlike patients without arrhythmias and with the frequency of supraventricular extrasystole, there was a significant increase in the incidence of microalbuminuria cases, the overall frequency of microalbuminuria + proteinemia and the median level of uric acid and decrease in glomerular filtration rate.

*Conclusion.* The most severe renal impairment has been observed in patients with hypertension and ventricular extrasystole than in other groups. This can be explained as early manifestations of cardiorenal disorders occurring in this category of patients. Therefore, such issues are expedient to further in-depth study of this problem: the clarification of the issues regarding the nature and pace of hypertensive nephropathy development in different categories of patients with GC, the detection and study of earlier markers of renal dysfunction, optimization of extrasystoles treatment in different categories of patients, an antiarrhythmic efficacy evaluation of different groups of antiarrhythmic drugs in patients with GC.

**Keywords:** cardiorenal syndrome, arterial hypertension, hypertension, supraventricular extrasystole, ventricular extrasystole, microalbuminuria, uric acid, glomerular filtration rate.

Стаття надійшла 19.08.2017 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs02.04.068

УДК 616.12-008.331.1-056.257-071.3-078.57.083.185

Іванченко С. В.

## СИРОВАТКОВІ РІВНІ ХЕМЕРИНУ І НЕСФАТИНУ-1 ТА ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІЧНОЇ ХАРАКТЕРИСТИКИ ХВОРИХ З ГІПЕРТОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ ТА ОЖИРІННЯМ

Харківський національний медичний університет

dr\_sveta@bigmir.net

У статті на клінічному матеріалі (82 пацієнта) методом кластерного аналізу досліджений взаємозв'язок між сироватковими рівнями новітніх маркерів метаболічного синдрому – хемерину і несфатину-1 та клінічними характеристиками хворих на гіпертонічну хворобу, асоційовану з ожирінням. Показано, що найбільш сприятливим клінічним перебігом характеризуються кластери з найнижчими значеннями обох цитокінів, близькими до рівня контрольної групи та з відносно низьким вмістом хемерину і високим несфатину-1. У кластерах з високими сироватковими рівнями обох цитокінів або високим вмістом хемерину та низьким несфатину-1 сироватки крові виявлено достовірно вища доля хворих із ускладненим перебігом гіпертонічної хвороби або вищим ступенем артеріальної гіпертензії. Вірогідних відмінностей за розподілом стадій ХСН за класифікацією Стражеско-Василенко та частотою виявлення різних функціональних класів ХСН за класифікацією NYHA в залежності від кластеру концентрацій хемерину та несфатину-1 виявлено не було. Уточнення ролі хемерину та несфатину-1, як новітніх маркерів метаболічних порушень та клінічного перебігу у хворих на гіпертонічну хворобу з ожирінням є актуальним напрямком наукових досліджень, що сприяє оптимізації ранньої діагностики та прогнозування перебігу захворювання у хворих означеної когорти.

**Ключові слова:** цитокіни, метаболічний синдром, серцево-судинний ризик, коморбідний перебіг.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Робота виконана у межах комплексної НДР кафедри пропедевтики внутрішньої медицини №1, ОББ ХНМУ на тему: «Роль новітніх біомаркерів метаболізму жирової тканини в оцінці серцево-судинного ризику у хворих на артеріальну гіпертензію з ожирінням». № держ. реєстрації 011-6U004988.

**Вступ.** Абдомінальне ожиріння, як найбільш важливий компонент метаболічного синдрому, є однією з найбільш актуальних медичних та соціальних проблем сучасної охорони здоров'я. Вперше

взаємозв'язок між ожирінням та ризиком виникнення серцево-судинних катастроф був доведений за даними Фремінгемського дослідження, у ході якого ожиріння також визнано найважливішим фактором ризику розвитку артеріальної гіпертензії (АГ) та коморбідної патології [2]. Схожі результати отримані у багатьох світових дослідженнях. За даними другого національного огляду стану здоров'я та харчування (NHANES II 1976-1980, США), частота виявлення АГ серед осіб у віці 20-45 років з надлишковою вагою та ожирінням майже у 6 разів перевищувала таку кількість у людей з нормальною масою тіла. Дослідження INTERSALT (International cooperative investigation of electrolytes and blood pressure) за участю більше 10 тис. чоловіків та жінок показало, що підвищення ваги на кожні 10 кг призводить до підвищення систолічного та діастолічного артеріального тиску (САТ і ДАТ) на 3,0 та 2,3 мм.рт.ст. відповідно, що асоціюється з підвищенням ризику ішемічної хвороби серця (ІХС) на 12% та інсульту на 24% [1]. Здавалося б, взаємозв'язок ожиріння та зростання серцево-судинного ризику – це очевидний факт. Однак, протягом останніх років були опубліковані результати ряду досліджень, в яких зв'язок ожиріння зі збільшенням ризику був поставлений під сумнів. За даними Boban M та співавторів у пацієнтів в групах з індексом маси тіла (ІМТ)  $\geq 30$  кг/м<sup>2</sup> та  $\geq 35$  кг/м<sup>2</sup> не було виявлено достовірного зв'язку ожиріння з поширеністю хронічних супутніх захворювань, лабораторних параметрів та систолічної дисфункції лівого шлуночка [3]. У дослідженні Clark A. та співавт. у пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю (ХСН) було виявлено – чим вище індекс маси тіла (ІМТ), тим більший процент виживання, а багатofакторний аналіз показав зворотний зв'язок між ІМТ та смертністю хворих з ХСН [5]. Подібні закономірності були виявлені також у пацієнтів з ІХС [8]. За даними огляду 40 досліджень, який включив 250 тисяч пацієнтів з ІХС протягом 3,8 років спостереження, ризик загальної серцево-судинної смертності у пацієнтів з підвищеною вагою та ожирінням I ст. був більш низьким, ніж у пацієнтів з

низькою та нормальною вагою. Подібні ефекти були показані при багатьох хронічних захворюваннях, в тому числі хронічної обструктивної хвороби легень [11], цукровому діабеті (ЦД) 2 типу [4], гострому коронарному синдромі [2], фібриляції передсердь [9] та при деяких онкологічних захворюваннях [7]. Це явище отримало назву "парадокс ожиріння" або "зворотна епідеміологія". Досі не має чіткого пояснення цього феномену. На думку деяких авторів, високі запаси метаболічних і енергетичних резервів жирової тканини є одним із захисних властивостей організму від ендотоксичних прозапальних цитокінів [12]. Але, мабуть, найбільш логічне пояснення "парадокса ожиріння" полягає у тому, що в усіх проведених дослідженнях для діагностики ожиріння використовувався ІМТ, який виявляє загальне ожиріння, але не є маркером вісцерального ожиріння.

Узагальнюючи наведені факти, стає зрозумілим актуальність питання щодо пошуку нових біомаркерів, які найточніше відображають серцево-судинний ризик у пацієнтів з метаболічними порушеннями.

**Мета роботи.** Вивчення взаємозв'язку сироваткових рівнів хемерину та несфатину-1 – новітніх маркерів метаболічного синдрому, антропометричних параметрів та особливостей клінічної характеристики обстежених хворих з гіпертонічною хворобою (ГХ) в залежності від наявності та ступеню ожиріння.

**Матеріали і методи дослідження.** Обстежено 82 пацієнта (34 чоловіка і 48 жінок) із ГХ у віці 60 (55; 66) років. Верифікація діагнозу та визначення ступеню АГ проводились на підставі проводили відповідно до критеріїв, рекомендованих у 2013 році Європейським товариством гіпертензії (ESH)/Європейським товариством кардіологів (ESC) та наказу МОЗ України № 384 от 24.05.2012. Від кожної людини отримано письмову згоду на проведення дослідження, згідно з рекомендаціями етичних комітетів з питань біомедичних досліджень, законодавства України про охорону здоров'я та Гельсінської декларації 2000 р., директиви Європейського товариства 86/609 стосовно участі людей у медико-біологічних дослідженнях.

Наявність надлишкової маси тіла або ожиріння встановлювалася за допомогою розрахунку індексу маси тіла (ІМТ) відповідно до класифікації Всесвітньої організації охорони здоров'я (WHO, 1997).

Хворі були розділені на 5 груп: до першої увійшли пацієнти з ізольованою ГХ,  $n=17$ , у тому числі 9 чоловіків і 8 жінок, середній вік 62 (56,0; 72,0) років, середні значення індексу Кетле 22,75 (21,5; 24,0)  $\text{кг}/\text{м}^2$ ; до другої – хворі ГХ з надмірною вагою,  $n=26$ , у тому числі 9 чоловіків і 17 жінок, середній вік 60 (56,0; 64,0) років, індекс Кетле 26,9 (25,8;

27,6)  $\text{кг}/\text{м}^2$ ; до третьої – пацієнти з ГХ і ожирінням I ст.,  $n=16$ , у тому числі 6 чоловіків і 10 жінок, середній вік 61 (55,0; 67,0) років, індекс Кетле 32,4 (31,8; 33,4)  $\text{кг}/\text{м}^2$ ; до четвертої – пацієнти з ГХ і ожирінням II ст.,  $n=13$ , у тому числі 3 чоловіка та 10 жінок, середній вік 61,0 (55,0; 66,0) років, індекс Кетле 36,3 (35,0; 37,4)  $\text{кг}/\text{м}^2$ ; у п'яту – пацієнти з ГХ та ожирінням III ст.,  $n=10$ , у тому числі 7 чоловіків і 3 жінок, середній вік 56,5 (51,0; 61,0) років, індекс Кетле 43,0 (40,8; 46,6)  $\text{кг}/\text{м}^2$ . Контрольну групу склали 12 практично здорових, відповідних за статтю та віком осіб.

До дослідження не залучалися хворі з онкологічними захворюваннями, фібриляцією передсердь, гострими і хронічними запальними процесами, дифузними захворюваннями сполучної тканини, супутніми захворюваннями щитовидної залози, з наявністю симптоматичних гіпертензій і хронічної серцевої недостатності III стадії.

Обстеження пацієнтів проводилося згідно стандартного протоколу. Антропометричні вимірювання включали визначення росту, маси тіла, окружності талії (ОТ), окружності стегон (ОС) та співвідношення ОТ/ОС. Індекс маси тіла (ІМТ) розраховувався за формулою: маса тіла (кг) зростає у квадраті ( $\text{м}^2$ ). Ознакою абдомінального ожиріння вважався  $\text{ОТ} > 94$  см у чоловіків,  $\text{ОТ} > 80$  см у жінок. Значення  $\text{ОТ}/\text{ОС} > 0,90$  у чоловіків та  $> 0,85$  у жінок вважалося ознакою вісцерального або абдомінального типу розподілу жирової тканини [10]. Додатково імуноферментним методом визначали рівень хемерину та несфатину-1 сироватки крові натщесерце з використанням наборів реактивів Human Chemerin та Human Nesfatin-1 ELISA Kit (Kono Biotech Co., Ltd., КНП).

Статистичний аналіз даних проводили з використанням комп'ютерного пакету прикладних програм для обробки статистичної інформації Statistica for Windows 6.1 (Statsoft Inc., США). Для порівняння незалежних вибірок, у зв'язку з розподілом, відмінним від нормального, застосовували непараметричний статистичний критерій Манна-Уїтні. Кластерний аналіз проводили за методом К-середніх із 50-кратною крос-перевіркою. Кількісні ознаки описували медіаною (Me), значеннями верхнього (UQ) і нижнього (LQ) кватилей вибірки. Критичний рівень значущості при перевірці статистичних гіпотез складав  $p < 0,05$ .

**Результати дослідження та їх обговорення.** З метою вивчення взаємозв'язку активності хемерину та несфатину-1 сироватки крові, антропометричних параметрів та особливостей клінічної характеристики обстежених хворих з ГХ було проведено кластеризацію за значеннями рівню хемерину та несфатину-1 сироватки крові, отримано 4 класери, що не перетинаються, з похибкою навчання  $p = 0,17$  (рис. 1).

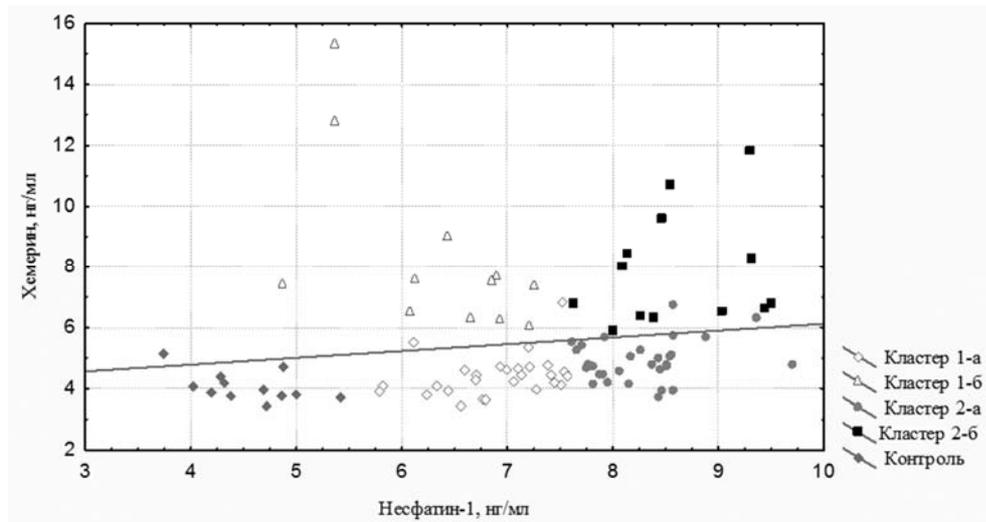


Рис. 1. Результати кластеризації хворих на ГХ за значеннями рівню хемерину та несфатину-1 сироватки крові

Як видно з рис. 1, кластери 1-а (n = 27, або 32,9% хворих) та 1-б (n = 12 або 14,6% хворих) були подібні за вмістом несфатину-1 сироватки крові та вірогідно відрізнялися за рівнем сироваткового хемерину (p = 0,0001), так само як і кластери 2-а (n = 30, або 36,6% хворих) та 2-б (n = 13, або 15,6% хворих), p < 0,001, що дало підставу

об'єднати кластери 1-а та 1-б у кластер 1, 2-а та 2-б у кластер 2, відповідно, для подальшого аналізу. Достовірні відмінності між кластерами 1 та 2 виявились за статтю обстежених (p = 0,001) та співвідношенням ОТ/ОС (p = 0,04). Антропометричні показники хворих, яких було віднесено до різних кластерів, наведені у табл. 1.

Таблиця 1 – Антропометричні показники хворих, яких було віднесено до різних кластерів за рівнем хемерину та несфатину-1 сироватки крові

Показник	Кластер 1-а, n = 27	Кластер 1-б n = 12	Кластер 2-а n = 30	Кластер 2-б n = 13
Хемерин, нг/мл	4,35 (3,96;4,62)	7,4 (6,5;7,7) p*=0,001	4,75 (4,44;5,2)	6,8 (6,4;8,44) p**=0,001
Несфатин-1, нг/мл	6,96 (6,57;7,27)	6,65 (6,08;6,93)	8,2 (7,9;8,5)	8,6 (8,14;9,32) p**=0,04
			p^< 0,0001	
Стать:				
чол., абс. (%)	7 (26,9)	2 (15,5)	14 (50)	10 (66,6)
жін., абс. (%)	19 (73,1)	11 (84,6)	14 (50)	5 (33,4)
			p^=0,001	
Вік, р	59 (55;66)	64 (62;66)	58 (47;63)	62 (55;72)
Індекс маси тіла, кг/м <sup>2</sup>	30,6 (26,8;34,9)	31,8 (27,5;38,5)	26,95 (24,85; 35,2)	26,8 (23,1;31,5)
Окружність талії, см	101,5 (97;113)	110 (100;115)	101 (98;120)	100 (98;115)
Окружність стегон, см	110 (107;122)	109 (107;122)	109 (102;124)	107 (102;120)
Співвідношення ОТ/ОС	0,93 (0,89;0,96)	0,93 (0,91;0,96)	0,95 (0,9;1,01)	0,96 (0,91;1,03)
			p^=0,04	
Наявність ожиріння:				
немає, абс. (%)	4 (15,4)	0	6 (21,4)	6 (40)
надлишкова вага	9 (34,6)	3 (23,1)	10 (35,7)	3 (20)
I ст., абс. (%)	7 (26,9)	6 (46,3)	3 (10,7)	4 (26,6)
II ст., абс. (%)	0	2 (15,3)	5 (17,8)	2 (13,4)
III ст., абс. (%)	6 (23,1)	2 (15,3)	4 (14,3)	0

Примітки: p\* – у порівнянні з кластером 1-а; p\*\* – у порівнянні з кластером 2-а; p^ – у порівнянні з кластером 1.

Як видно з **табл. 1**, виділені кластери мало відрізнялися між собою за такими показниками, як вік хворих, ОТ і ОС обстежених. Внаслідок значної варіабельності ознак всередині груп не вдалося також виявити вірогідних відмінностей за ІМТ. Наявність достовірних відмінностей у співвідношенні окружності талії та стегон у хворих 1-го та 2-го кластерів можна пояснити статистично

значущою різницею у статевій структурі. Так, у 1-му кластері достовірно вищою була доля жінок: 76,9% проти 44,1% у 2-му кластері, що асоціювалося з достовірно нижчим рівнем сироваткового несфатину-1 ( $p < 0,05$ ). Дана залежність також спостерігалась при проведенні внутрішньокластерного аналізу: вміст несфатину-1 був достовірно вищим у хворих з 2-б кластеру, де 66,6% пацієнтів за гендерним розподілом відносились до чоловічої статі. Незважаючи на відсутність достовірних відмінностей за ІМТ, високий вміст сироваткового хемерину та відносно низький – несфатину-1 у хворих 1-б кластеру супроводжувався відповідними змінами у структурі ожиріння: питома вага пацієнтів з ожирінням у цьому кластері досягала максимального рівня за рахунок достовірного зниження ( $p < 0,05$ ) кількості осіб з нормальною та надлишковою вагою.

Середні значення показників АТ та частоти серцевих скорочень (ЧСС) за даними первинного огляду у пацієнтів, яких було віднесено до різних кластерів, наведено в **табл. 2**.

Як видно з **табл. 2**, пацієнти, які були віднесені до кластеру 1-б з високим вмістом хемерину та відносно низьким сироватковим рівнем несфатину-1, характеризувалися вірогідним підвищенням частоти серцевих скорочень у порівнянні з 1-а (відносно низький сироватковий вміст хемерину та несфатину-1) та 2-а (відносно низький сироватковий вміст хемерину та високий несфатину-1) кластерами. Відмінності у ЧСС між 2-а та 2-б кластерами з високим вмістом хемерину не були статистично значущими.

Слід зауважити, що на момент включення до дослідження переважна більшість хворих отримувала комбіновану антигіпертензивну терапію. Тому з метою більш коректного аналізу взаємозв'язків між рівнями хемерину та несфатину-1 сироватки крові та тяжкістю перебігу АГ було вивчено кількість хворих із різними її ступенями у різних кластерах. Зважаючи на значну різницю у кількості пацієнтів різних груп, аналізувались не абсолютні зна-

**Таблиця 2** – Артеріальний тиск та частота серцевих скорочень у хворих на ГХ в залежності від кластеру сироваткових рівнів хемерину та несфатину-1

Показники	Кластер 1-а, n = 27	Кластер 1-б, n = 12	Кластер 2-а, n = 30	Кластер 2-б, n = 13
САТ, мм рт.ст.	143 (130; 157)	145 (140; 153)	140 (132; 150)	146 (130; 154)
ДАТ, мм рт.ст.	81 (70; 90)	87 (78; 90)	85 (80; 90)	88 (75; 98)
ПАТ, мм рт.ст.	53 (50; 60)	58 (50; 70)	56 (50; 60)	58 (50; 64)
ЧСС, уд./хв.	62* (58; 70)	69 (63; 75)	61* (58; 69)	66 (60; 73)

**Примітка:** \* –  $p < 0,05$  у порівнянні з кластером 1-б.

чення, а питома вага хворих із різними ступенями АГ. Так, у 1-а кластері 26,3% обстежених хворих мали АГ 1-го ст., 39,5% – 2-го ст., 34,2% – 3-го ст.; у 1-б кластері у 32,8% хворих діагностували АГ 2-го ст. та у 67,2% – 3-го; у 2-а кластері це співвідношення склало 20% хворих з АГ 1-го ст., 36,1% – 2-го та 43,9% – 3-го; у 2-б кластері 41,2% хворих мали АГ 2-го ст. та 58,3% – 3-го. Звертає на себе увагу той факт, що питома вага пацієнтів із «м'якою» АГ 1 ст. була найвищою у 1-а кластері, що найменше відрізнявся від контрольної групи за значеннями середніх рівнів обох цитокінів (**рис. 1**) та 2-а кластері з відносно низьким вмістом хемерину та високим несфатину-1. Найтяжчим перебіг АГ виявився у кластерах 1-б (переважне підвищення концентрації хемерину та низький вміст несфатину-1) та 2-б з високими рівнями обох цитокінів ( $p < 0,05$  з кластерами 1-а та 2-а).

За тим самим принципом було проаналізовано питому вагу пацієнтів із різними клінічними стадіями перебігу ГХ у залежності від рівню цитокінів, що вивчаються (**рис. 2**).

Як видно з **рисунка 2**, кластер 1-б характеризувався найбільшою кількістю хворих (100,0%) із ускладненим перебігом ГХ, 50,0% з яких мали в анамнезі асоційований клінічний стан або застійну серцеву недостатність. Інші кластери не відрізнялися один від іншого питоною вагою пацієнтів із неускладненої ГХ I ст., проте співвідношення долі хворих із II і III стадіями хвороби суттєво змінювалося: найменшою була питома вага хворих із ГХ III ст. у кластері 1-а (значення цитокінів, близькі до контролю), у 2-а кластері (порівняно низький вміст хемерину, порівно високий вміст несфатину-1 сироватки крові) доля хворих із III стадією захворювання дещо збільшувалася, вірогідно ж найбільшою ( $p = 0,02$  з 1-а кластером) вона ставала у кластері 2-б, що характеризувався збільшенням рівню обох цитокінів.

Синдром хронічної серцевої недостатності було діагностовано в переважній більшості обстежених

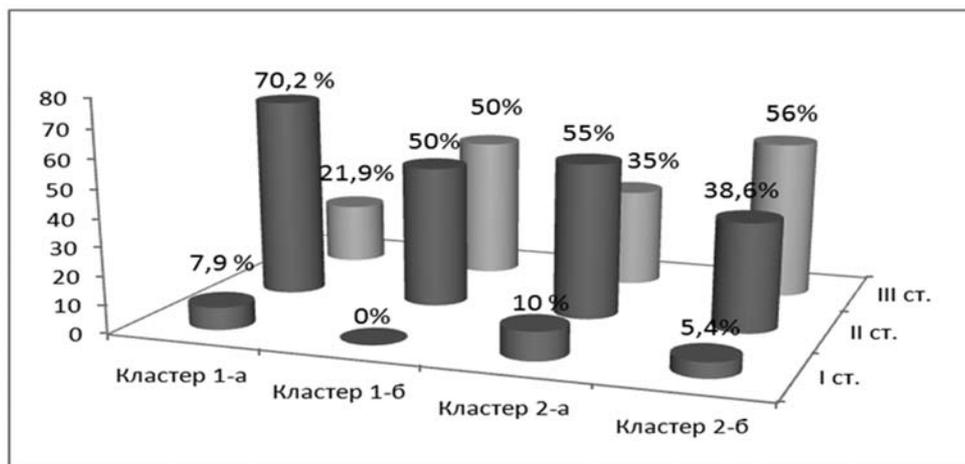


Рис. 2. Розподіл обстежених хворих за стадією ГХ у залежності від кластеру концентрацій хемерину та несфатину-1

хворих незалежно від кластерів значень хемерину та несфатину-1. При проведенні внутрішньокластерного аналізу кластери пацієнтів вірогідно не відрізнялися між собою за розподілом стадій ХСН за класифікацією Стражеско-Василенко та частотою виявлення різних функціональних класів ХСН за класифікацією NYHA.

#### Висновки

1. Найбільш сприятливим перебігом гіпертонічної хвороби характеризувалися пацієнти кластеру, що найменше відрізнявся від контрольної групи за значеннями середніх рівнів обох цитокінів та кластеру з відносно низьким вмістом хемерину та високим несфатину-1. Найбільшою кількістю хворих (100,0%) із ускладненим перебігом гіпертонічної хвороби, 50,0% з яких мали в анамнезі асоційований клінічний стан або застійну серцеву недостатність характеризувався кластер з високим сироватковим вмістом хемерину та відносно низьким – несфатину-1. У кластерах з високими сироватковими рівнями обох цитокінів або високим вмістом хемерину та низьким несфатину-1 сироватки крові виявлено достовірно вища доля хворих із ускладненим перебігом гіпе-

ртонічної хвороби або вищим ступенем артеріальної гіпертензії.

2. Пацієнти, які були віднесені до кластерів з високим вмістом хемерину і відносно низьким рівнем несфатину-1 та високими значеннями обох цитокінів мали достовірно вищу частоту серцевих скорочень при первинному огляді, ніж хворі з кластерів зі значеннями цитокінів, близькими до контролю, та з відносно низьким сироватковим вмістом хемерину і високим несфатину-1.
3. Проведення кластерного аналізу не виявило вірогідних відмінностей за розподілом стадій ХСН за класифікацією Стражеско-Василенко та частотою виявлення різних функціональних класів ХСН за класифікацією NYHA в залежності від кластеру концентрацій хемерину та несфатину-1.

**Перспективи подальших досліджень.** Уточнення ролі хемерину та несфатину-1 як новітніх маркерів метаболічних порушень та клінічного перебігу у хворих на гіпертонічну хворобу з ожирінням є актуальним напрямком наукових досліджень, що сприяє оптимізації ранньої діагностики та прогнозування перебігу ураження органів-мішеней хворих означеної когорти.

#### References

1. Fadeenko GD, Gridnev AE. Ozhirenie i risk serdechno-sosudistykh zabolevaniy. *Liki Ukraini*. 2009; 7 (133): 55-64. [Russian].
2. Angeras O, Albertsson P, Karason K, Råmunddal T, Matejka G, James S, Lagerqvist B, Rosengren A, Omerovic E. Evidence for obesity paradox in patients with acute coronary syndromes: a report from the Swedish Coronary Angiography and Angioplasty Registry. *Eur Heart J*. 2013; 34 (5): 345–53. PMID: 22947610. DOI: 10.1093/eurheartj/ehs217.
3. Boban M, Persic V, Jovanovic Z, Brozina A, Miletic B, Rotim A, Drinkovic N Jr, Manola S, Laskarin G, Boban L. 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.
4. Carnethon MR, De Chavez PJD, Biggs ML, Lewis CE, Pankow JS, Bertoni AG, Golden SH, et al. Association of weight status with mortality in adults with incident diabetes. *JAMA*. 2012; 308 (6): 581–90. PMID: PMC3467944. NIHMSID: NIHMS404870. doi: 10.1001/jama.2012.9282.

5. Clark AL, Fonarow GC, Horwich TB. Obesity and the Obesity Paradox in Heart Failure. *Prog Cardiovasc Dis.* 2014; 56 (4): 409–14. PMID: 24438732. DOI: 10.1016/j.pcad.2013.10.004.
6. Clearfield M, Pearce M, Nibbe Y, Crotty D, Wagner A The "New Deadly Quartet" for cardiovascular disease in the 21st century: obesity, metabolic syndrome, inflammation and climate change: how does statin therapy fit into this equation? *Curr Atheroscler Rep.* 2014; 16 (1): 380-9. PMID: 24338517. DOI: 10.1007/s11883-013-0380-2.
7. Dalamaga M. Obesity, insulin resistance, adipocytokines and breast cancer: New biomarkers and attractive therapeutic targets. *World J Exp Med.* 2013; 3 (3): 34–42. PMID: PMC3905595. doi: 10.5493/wjem.v3.i3.34.
8. De Schutter A, Lavie CJ, Milani RV. The impact of obesity on risk factors and prevalence and prognosis of coronary heart disease-the obesity paradox. *Prog Cardiovasc Dis.* 2014; 56 (4): 401–8. PMID: 24438731. DOI: 10.1016/j.pcad.2013.08.003.
9. Lavie CJ, Milani RV, Ventura HO, et al. Obesity and cardiovascular disease: risk factor, paradox and impact of weight loss. *J Am Coll Cardiol.* 2009; 53 (21): 1925–32. PMID: 19460605. DOI: 10.1016/j.jacc.2008.12.068.
10. Rydén L, Grant PJ, Anker SD, Berne C, Cosentino F, Danchin N, Deaton C, Escaned J, et al. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J.* 2013; 34 (39): 3035-87. PMID: 23996285. DOI: 10.1093/eurheartj/ehh108.
11. Schols AMWJ, Broekhuizen R, Weling-Scheepers CA, Wouters EF. Body composition and mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Clin Nutr.* 2005; 82 (1): 53–9. PMID: 16002800.
12. Surya M, Artham MD, Lavie CJ, et al. Obesity and Hypertension, Heart Failure, and Coronary Heart Disease-Risk Factor, Paradox, and Recommendations for Weight Loss. *Ochsner J.* 2009; 9 (3): 124-32.

УДК 616.12-008.331.1-056.257-071.3-078.57.083.185

### **СЫВОРОТОЧНЫЕ УРОВНИ ХЕМЕРИНА И НЕСФАТИНА-1 И ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОЙ ХАРАКТЕРИСТИКИ БОЛЬНЫХ С ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ И ОЖИРЕНИЕМ**

**Иванченко С. В.**

**Резюме.** В статье на клиническом материале (82 пациента) методом кластерного анализа исследована взаимосвязь между сывороточными уровнями новейших маркеров метаболического синдрома – хемерина и несфатина-1 и клиническими характеристиками больных гипертонической болезнью, ассоциированной с ожирением. Показано, что наиболее благоприятным клиническим течением характеризуются кластеры с низкими значениями обоих цитокинов, близкими к уровню контрольной группы и с относительно низким содержанием хемерина и высоким несфатина-1. В кластерах с высокими сывороточными уровнями обоих цитокинов или высоким содержанием хемерина и низким несфатина-1 сыворотки крови обнаружена достоверно более высокая доля больных с осложненным течением гипертонической болезни или высокими степенями артериальной гипертензии. Достоверных различий в распределении стадий хронической сердечной недостаточности по классификации Стражеско-Василенко и частотой выявления различных функциональных классов по классификации NYHA в зависимости от кластера концентраций хемерина и несфатина-1 обнаружено не было. Уточнение роли хемерина и несфатина-1, в качестве маркеров метаболических нарушений и клинического течения у больных гипертонической болезнью с ожирением является актуальным направлением научных исследований и может способствовать оптимизации ранней диагностики и прогнозирования течения заболевания у пациентов указанной когорты.

**Ключевые слова:** цитокины, метаболический синдром, сердечно-сосудистый риск, коморбидное течение.

UDC 616.12-008.331.1-056.257-071.3-078.57.083.185

### **Serum Chemerin and Nesfatin-1 Levels and Peculiarities of Clinical Characteristics in Patients with Hypertension and Obesity**

**Ivanchenko S. V.**

**Abstract.** The Framingham study has played a decisive role in creating the concept of risk factors. It studied the features of the clinical course of hypertension associated with comorbid pathology the relationship between obesity, incidence of hypertension and the risk of adverse cardiovascular events for the first time. However, in recent years, there have been published a number of studies where the association of increased cardiovascular risk with obesity has been questioned, known as the "paradox of obesity" or "reverse epidemiology." Considering the high rate of comorbidities in hypertension as well as high prevalence of overweight and obesity as a global problem, the search for new biomarkers that would most accurately assess cardiovascular risk in patients of this cohort remains of high relevance.

The purpose of the research is to investigate the relationship between serum levels of chemerin and nesfatin-1 and the peculiarities of the clinical characteristics in observed hypertensive patients, depending on the presence and grade of obesity.

**Materials and methods.** According to the standard protocol, 82 hypertensive patients with an average age of 60 (55; 66) years were examined (including 26 overweight and 39 obese patients). The serum levels of chemerin and nesfatin-1 were determined by ELISA using Human Chemerin and Human Nesfatin-1 ELISA Kits (Kono Biotech Co., Ltd., PRC). Statistical processing was performed using Mann-Whitney's criteria, cluster analysis. Quantitative signs are given as the median (Me), the upper (UQ) and lower (LQ) quartiles.

**Results and discussion.** The most favorable course of hypertension was observed in patients from the closest to control group cluster by the levels of both cytokines and from the cluster with relatively low chemerin and high nesfatin-1 levels. The highest rate of patients (100,0%) with complicated hypertension, 50,0% of whom previously had an adverse cardiovascular event, was found in the cluster with high serum chemerin and relatively low nesfatin-1. In clusters with high serum levels of both cytokines or high serum chemerin and low nesfatin-1, a significantly higher rate of patients with complicated hypertension as well as higher grade of hypertension were found. Patients who were referred to high-chemerin clusters with relatively low of nesfatin-1 or high values of both cytokines had significantly higher heart rate on admission vs patients with cytokine levels close to control and with relatively low serum chemerin / high nesfatin-1 content. We have found no clear differences in the distribution of the clinical stages of CHF as well as NYHA classes depending on the cluster of chemerin and nesfatin-1 serum levels.

**Conclusions.** Clarification of chemerin and nesfatin-1 values as the new markers of metabolic disorders and clinical course in hypertensive patients with obesity is relevant for further research, being potentially helpful for optimizing early diagnostics and prediction of the outcomes in such patients.

**Keywords:** cytokines, metabolic syndrome, cardiovascular risk, comorbidity.

Стаття надійшла 24.08.2017 р.

*Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування*

DOI: 10.26693/jmbs02.04.075

УДК 616.89-008.44/48

Криштафор А. А.<sup>1</sup>, Усенко Л. В.<sup>1</sup>, Тютюнник А. Г.<sup>1</sup>,  
Криштафор Д. А.<sup>1</sup>, Передерий М. Н.<sup>2</sup>

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ РЕАМБЕРИНА С ЦЕЛЮ КОРРЕКЦИИ КОГНИТИВНЫХ ФУНКЦИЙ В ОСТРОМ ПЕРИОДЕ ПОЛИТРАВМЫ

<sup>1</sup>ГУ «Днепропетровская медицинская академия МОЗ Украины»,  
Днепр, Украина

<sup>2</sup>КЗ «Днепропетровская областная клиническая больница им. И. И. Мечникова» ДОР,  
Днепр, Украина

a.krishtafor@dma.dp.ua

Травмы являются одной из причин развития критических состояний и когнитивных нарушений, как их следствия. Когнитивные нарушения, возникающие у критических больных, могут не только значительно замедлить процесс восстановления и ухудшить качество жизни после выписки из больницы, но и напрямую быть связанными с более высокой летальностью. Одним из важных факторов, угнетающих когнитивные функции у травмированных пациентов, может быть посттравматическое стрессовое расстройство.

Цель исследования: изучить влияние реамберина на состояние когнитивных функций в остром периоде у больных с политравмой, не отягощенной внутрочерепным повреждением.

Обследовано 49 пострадавших (26 в контрольной группе и 23 в основной группе, больные которой получали реамберин). Уровень когнитивных функций до травмы оценивался по опроснику CFQ на 2-3 сутки после травмы и в телефонном режиме через 3 месяца после выписки; шкалу MMSE применяли на 2-е сутки в отделении интенсивной терапии, при переводе из отделения и перед выпиской. Тяжесть травмы оценивали по шкале ISS. Выраженность реакции на травматический стресс — по шкале IES-R. Данные обрабатывались с использованием методов параметрической и непараметрической статистики.

В обеих группах исходный уровень когнитивных функций был в пределах возрастной нормы. По возрасту и тяжести травмы группы были сопоставимы. В раннем посттравматическом периоде отмечено достоверное снижение когнитивных функций в обеих группах по отношению к исходному уровню. По мере лечения угнетение когнитивных функций уменьшалось. При этом показатели когнитивных функций в группе, получавшей реамберин, были несколько выше, особенно на этапе

перевода из ОИТ, где эта разница была статистически достоверной ( $p=0,03$ ). Спустя 3 месяца показатели когнитивных функций в обеих группах несколько снижались относительно уровня, который был во время выписки из больницы. Психологическая реакция на травму и стресс на момент нахождения в отделении интенсивной терапии была низкой в обеих группах. Спустя 3 месяца реакция на стресс в обеих группах усилилась, при этом первоначальная разница с большей выраженностью в основной группе сменилась превышением в контрольной (суммарный показатель в основной группе увеличился на 15,8%, в то время как в контрольной на 25,2%).

**Ключевые слова:** когнитивные нарушения, политравма, реамберин, посттравматическое стрессовое расстройство/

**Связь работы с научными программами, планами, темами.** Исследование выполнено в рамках научно-исследовательской работы кафедры анестезиологии и интенсивной терапии ГУ «Днепропетровская медицинская академия МОЗ Украины» «Разработка новых направлений анестезиологического и периоперационного обеспечения в разных отраслях хирургии и вариантов интенсивной терапии критических и терминальных состояний, с определением новых технологий заместительной и восстановительной терапии систем жизнеобеспечения», № гос. регистрации 0113U006629.

**Введение.** Травматическое повреждение, в особенности с поражением нескольких сегментов тела, может быть не только непосредственной причиной различных повреждений нервной системы, но и вызывать угнетение деятельности центральной нервной системы, обусловленное расстройствами гомеостаза со вторичным нарушением метаболизма нервных клеток [1]. Мыслительные

(когнитивные) функции являются результатом деятельности самых молодых структур головного мозга, наиболее уязвимых при любом критическом состоянии, поэтому нарушение этих функций может быть выявлено даже при незначительных нарушениях деятельности нервной системы. Тяжесть расстройства деятельности центральной нервной системы при этом может варьировать от незначительных нарушений когнитивных функций до грубых расстройств мышления и психики в виде делирия и деменции. Всё это позволяет использовать оценку выраженности нарушений когнитивных функций в качестве одного из индикаторов тяжести состояния и эффективности лечения [2]. Кроме того, мероприятия, направленные на профилактику нарушений и восстановление нарушенных когнитивных функций, могут оказывать опосредованное положительное действие на состояние соматического статуса и течение критического периода, обуславливающие высокое качество жизни в посткритическом периоде [3].

С целью профилактики и коррекции нарушений когнитивных функций у оперированных больных предложены разные методики, предполагающие применение фармацевтических препаратов различных групп [4]. Реамберин сравнительно недавно получил распространение в интенсивной терапии критических состояний. В отличие от других сбалансированных полиионных растворов, в состав реамберина включена янтарная кислота — субстратный антигипоксикант, реализующий противогипоксическое действие в условиях энергодифицита. Это определило успешное применение реамберина в качестве локального и системного метаболического и энергетического корректора при самых различных патологических состояниях [5, 6]. Проводятся исследования его влияния и на состояние когнитивных функций как в анестезиологии [4], так и в интенсивной терапии [6, 7], в том числе в лечении тяжелой черепно-мозговой травмы [9].

Данное исследование продолжает цикл работ по изучению когнитивных нарушений, обусловленных критическими состояниями, и их коррекции, который проводится сотрудниками кафедры анестезиологии и интенсивной терапии ГУ «Днепропетровская медицинская академия МОЗ Украины» [10, 11].

**Целью исследования** было изучить влияние реамберина на состояние когнитивных функций в остром периоде у больных с политравмой, не отягощенной внутричерепным повреждением.

**Материалы и методы исследования:** Исследование проведено в отделении интенсивной терапии политравмы КЗ «Днепропетровская областная клиническая больница им. И.И.Мечникова»

ДОП. Критерии включения в исследование были: наличие сочетанной травмы (тяжесть по шкале ISS < 50 ед.), сознание по шкале ком Глазго не ниже 13 баллов; время с момента получения травмы до поступления в клинику не более 2-х суток. Критерии невключения: наличие внутричерепных повреждений (ушиб головного мозга, внутричерепное кровоизлияние); перенесённые в прошлом нарушения мозгового кровообращения или тяжелая черепно-мозговая травма; тяжесть травмы по шкале ISS > 50 баллов и высокая вероятность летального исхода, связанного с травмой (поражение больше 5 баллов в 2-х и более зонах по шкале ISS).

Тяжесть травматического повреждения оценивалась по шкале ISS [12]. Когнитивные функции оценивались с помощью шкалы MMSE [13]. Поскольку оценить состояние когнитивных функций до момента получения травмы не представлялось возможным, исследование было дополнено опросником CFQ [14]. Дополнительно для выявления ранних признаков посттравматического стрессового расстройства был проведен опрос с использованием шкалы оценки влияния травматического события IES-R [15]. В литературных источниках мы не нашли чётких критериев оценки результата опроса с применением этой шкалы, поэтому нами, с учётом данных Н.В. Тарабриной [16], была использована следующая условная градация пациентов по степени выраженности посттравматических стрессовых симптомов:

0-15 баллов	— минимальная реакция на стресс
16-30 баллов	— низкая интенсивность реакции на стресс
31-45 баллов	— умеренное психологическое напряжение
46-60 баллов	— выраженное психологическое напряжение
60 и выше	— посттравматическое стрессовое расстройство

Исследование состояния когнитивных функций проводилось на четырех этапах: 1) через сутки после поступления в отделение интенсивной терапии политравмы; 2) при переводе из отделения ИТ в травматологическое отделение; 3) перед выпиской и 4) через 3 месяца после травмы. Состояние когнитивных функций до травмы оценивалось на вторые сутки после поступления в больницу с использованием опросника CFQ. Этот же опросник использовался для телефонного опроса через 3 месяца после травмы. Выраженность реакции на травматическое событие оценивалось при переводе из отделения ИТ.

Всего в исследование было включено 49 пострадавших, распределенных случайным образом

на контрольную (26 пациентов) и основную (23 пациента) группы. Пациенты контрольной группы получали общепринятую интенсивную терапию политравмы. Интенсивная терапия пациентов основной группы была аналогичной, но состав инфузионной терапии был дополнен полиионным раствором Реамберин. Схема назначения реамберина соответствовала инструкции к применению: по 400 мг внутривенно капельно 1 раз в сутки в течение 5 суток.

От каждого человека получено письменное согласие на проведение исследования, согласно рекомендациям этических комитетов по вопросам биомедицинских исследований, законодательства Украины об охране здоровья и Хельсинкской декларации 2000 г., директивы Европейского общества 86/609 об участии людей в медико-биологических исследованиях.

Полученные данные обрабатывались методами параметрической и непараметрической статистики с использованием табличного процессора программного комплекса LibreOffice.org (версия 5.3.5.1) и статистического онлайн-калькулятора Mann-Whitney U Test Calculator (<http://www.socscistatistics.com/tests/mannwhitney>).

#### Результаты исследования и их обсуждение.

Средний возраст пострадавших в контрольной группе составил  $33,4 \pm 3,9$  года, в основной группе —  $34,8 \pm 3,3$  года. По тяжести травмы пострадавшие обеих групп также были сопоставимы:  $22,4 \pm 2,5$  баллов по шкале ISS в контрольной группе и  $22,6 \pm 3,3$  баллов в основной группе. Контрольная группа состояла преимущественно из мужчин (женщины составили 15,4%, а мужчины 88,6%), а основная группа примерно поровну из мужчин и женщин (женщины составили 52,2%, а мужчины 47,8%). Отличия между группами по гендерному соотношению явились следствием случайного характера распределения в группы.

Исследование уровня когнитивных функций, предшествовавшего травме, не выявило значимых отклонений ни в одной из обследованных групп. Отмеченные незначительные снижения касались преимущественно памяти и внимания (табл. 1) и статистически не различались между группами ( $p=0,3$ ).

Продолжительность лечения пострадавших в отделении интенсивной терапии статистически не различалась между группами, хотя в основной группе она была немного больше ( $6,8 \pm 2,4$  суток в основной

**Таблица 1** – Состояние когнитивных функций, предшествовавшее травме

Группы	Субтесты опросника CFQ			Итоговый балл
	«Забывчивость», балл	«Отвлекаемость», балл	«Ложное срабатывание», балл	
Контрольная (n=26)	$7,73 \pm 0,21$ (96,63%)	$7,88 \pm 0,17$ (98,56%)	$7,88 \pm 0,13$ (98,56%)	$23,50 \pm 0,44$ (97,92%)
Основная (n=23)	$7,48 \pm 0,24$ (93,48%)	$7,83 \pm 0,16$ (97,83%)	$7,87 \pm 0,14$ (98,37%)	$23,17 \pm 0,42$ (96,56%)

**Примечание:** в скобках указано значение относительно нормы.

группе против  $5,0 \pm 0,9$  суток в контрольной). Средняя продолжительность госпитализации также статистически не различалась и была практически одинаковой ( $27,7 \pm 7,8$  суток в основной группе против  $26,6 \pm 5,7$  суток в контрольной).

Динамика состояния когнитивных функций отражена в **таблице 2** и на **рис. 1**. Для сопоставимости с результатами опросника CFQ на рисунках все результаты были переведены в относительные величины, соответствующие проценту от максимально возможных.

На всех этапах показатели основной группы были несколько выше, чем в контрольной, однако статистически эта разница была достоверна только на этапе перевода из отделения интенсивной терапии.

Анализ данных исследования когнитивных функций, оцененных с помощью опросника CFQ и шкалы MMSE, показал, что исходный уровень когнитивных функций в обеих группах был практически равным и не выходил за пределы нормальных значений. На вторые сутки после травмы отмечено существенное угнетение когнитивных функций в обеих группах, несколько менее выраженное в группе больных, получавших реамберин, хотя эта разница статистически была не достоверна. По мере лечения угнетение когнитивных функций уменьшалось. При этом показатели когнитивных функций в группе, получавшей реамберин, были несколько выше, особенно на этапе перевода из ОИТ, где эта разница была статистически достоверной ( $p=0,03$ ).

На этапе выписки из больницы состояние когнитивных функций практически не отличалось от

**Таблица 2** – Состояние когнитивных функций при использовании шкалы MMSE

Группы	2 сутки	Перевод из ОИТП	Выписка
Контрольная (n=26)	$25,15 \pm 1,49$	$25,50 \pm 1,08$	$26,23 \pm 0,76$
Основная (n=23)	$26,65 \pm 1,16$	$27,13 \pm 0,91^*$	$27,26 \pm 0,88$

**Примечание:** \* - разница между группами достоверна с  $p < 0,05$ .

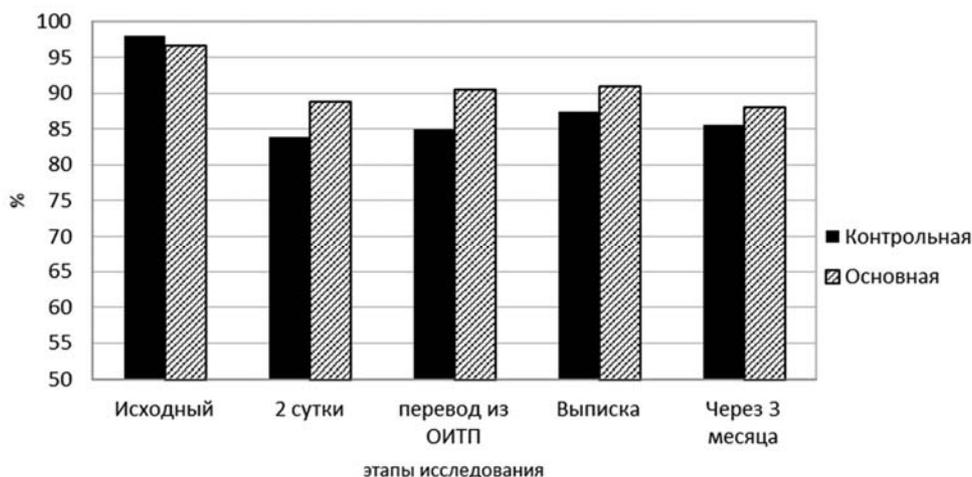


Рис. 1. Когнитивные функции у больных контрольной и основной групп, оцененные с помощью шкалы MMSE

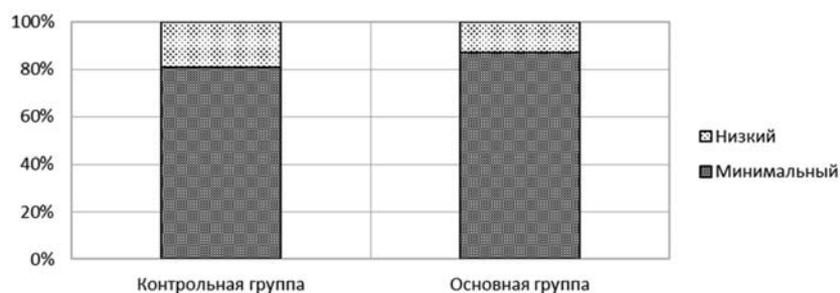


Рис. 2. Распределение пострадавших по степени выраженности посттравматических стрессовых симптомов при переводе из отделения интенсивной терапии

предыдущего этапа. Спустя 3 месяца показатели когнитивных функций несколько снижались относительно уровня, который был во время выписки из больницы, при этом снижение было статистически недостоверным (критерий Стьюдента составил 0,185 в основной группе и 0,301 в контрольной).

Выраженность психологической реакции на травму и на стресс, который сопровождал травму и лечебный процесс, на этапе нахождения в отделении интенсивной терапии была низкой в обеих группах (табл. 3).

Соотношение числа пострадавших с разной степенью выраженности посттравматических стрессовых симптомов в обеих группах было примерно одинаковым, хотя в основной группе пострадавших с минимальной реакцией на стресс было больше, однако эта разница согласно критерию  $\chi^2$  была статистически не достоверной (рис. 2).

Спустя 3 месяца реакция на стресс в обеих группах усилилась, при этом первоначальная разница с большей выраженностью в основной группе сменилась превышением в контрольной (суммарный показатель в основной группе увеличился на 15,8%, в то время как в контрольной на 25,2%) (табл. 4).

Усиление реакции на стресс в основной группе произошло в большей степени за счет показателей субшкалы «избегание» и в меньшей — за счет субшкалы «вторжения», а в контрольной группе за счет всех субшкал. Соотношение

Таблица 3 – Выраженность посттравматических стрессовых симптомов при переводе из отделения интенсивной терапии

Группа	Субшкала «вторжение»	Субшкала «избегание»	Субшкала «физиологическая возбудимость»	Суммарное значение
Контрольная (n=26)	3,96±0,41	4,73±0,65	3,08±0,28	11,77±1,17
Основная (n=23)	4,65±0,29	4,57±0,27	3,00±0,28	12,22±0,69

Примечание: разница между группами недостоверна (p>0,05).

Таблиця 4 – Выраженность посттравматических стрессовых симптомов через 3 месяца после травмы

Группа	Субшкала «вторжение»	Субшкала «избегание»	Субшкала «физиологическая возбудимость»	Суммарное значение
Контрольная	5,04±0,40	5,92±0,52	3,77±0,48	14,73±1,22
Основная	5,09±0,37	5,61±0,30	3,61±0,42	14,30±0,84

**Примечание:** разница между группами недостоверна ( $p > 0,05$ ).

числа пострадавших с минимальной и числа пострадавших с низкой реакцией на стресс между группами статистически не отличались ( $p > 0,05$  согласно критерию  $\chi^2$ ) (рис. 3).

**Обсуждение.** Исходный уровень когнитивных функций в обеих группах был в пределах возрастной нормы, что позволяет возникшие в результате травмы отклонения ассоциировать именно с травматическим событием, с обусловленной им тяжестью соматического состояния и с течением посттравматического периода.

Травма оказывает существенное влияние на состояние когнитивных функций, снижая их относительно исходного состояния более чем на 10%, что соответствует понятию когнитивной дисфункции. Применение препарата янтарной кислоты, который оказывает энергетическую поддержку клеткам в условиях тканевой гипоксии, позволило снизить выраженность отрицательного влияния травмы на когнитивные функции. На последующих этапах в группе, получавшей реамберин, восстановление шло быстрее и в отличие от контрольной группы через 3 месяца когнитивные функции почти достигали исходного уровня. Это позволяет считать дефицит энергии в клетках при тканевой гипоксии одним из факторов развития когнитивных нарушений при критических состояниях, а реамберин — препаратом, обладающим способностью снижать выраженность нарушений когнитивных функций при этих состояниях.

За счет профилактики нарушений когнитивных функций в раннем посттравматическом периоде,

реамберин оказал существенное влияние и на развитие посттравматических стрессовых нарушений, что проявилось в значительно меньшем числе больных, у которых выраженность посттравматического стресса через 3 месяца усилилась с минимальной до низкой.

#### Выводы

1. Политравма с первых суток вызывает снижение когнитивных функций, которое может достигать уровня выраженных когнитивных дисфункций и сохраняться в течение как минимум 3 месяцев.
2. Применение реамберина в остром периоде травмы позволяет снизить отрицательное влияние критического состояния на когнитивные функции, что может быть связано с его способностью положительно влиять на клеточный метаболизм в условиях тканевой гипоксии.
3. Положительное влияние введения реамберина в течение первых нескольких суток критического состояния на выраженность посттравматической стрессовой реакции на всех последующих этапах лечения позволяет считать сохранение когнитивных функций одной из важных задач интенсивной терапии.

**Перспективы дальнейших исследований.** В дальнейших исследованиях предполагается изучение изменений профиля когнитивных функций больных с критическими состояниями под влиянием реамберина, а именно выявление функций, которые в наибольшей и в наименьшей степени сохраняются благодаря реамберину. Кроме того, представляет интерес изучение механизма нейропротекторного действия реамберина, проявляющегося в сохранении когнитивных функций.

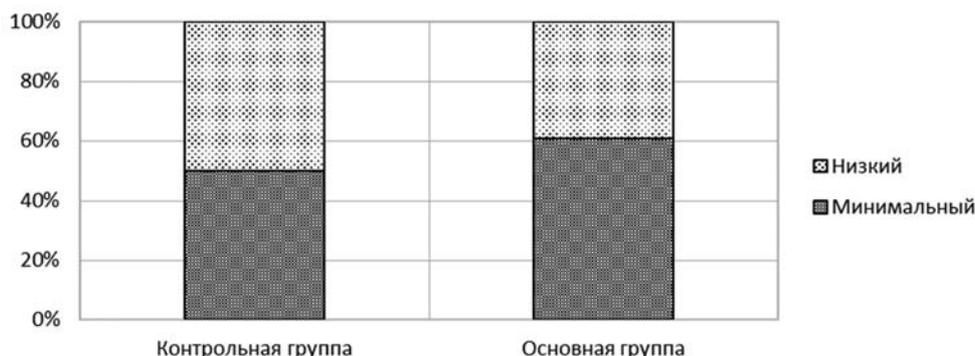


Рис. 3. Соотношение выраженности реакции на стресс через 3 месяца после травмы

## References

1. Rummyantseva SA. Nevrologicheskie rasstroystva pri sindrome poliorgannoy nedostatochnosti. *Nervnye bolezni*. 2003; 2. Available from: <http://cyberleninka.ru/article/n/nevrologicheskie-rasstroystva-pri-sindrome-poliorgannoy-nedostatochnosti> (data obrashcheniya: 29.03.2017).
2. Krishtafor AA. Kognitivnye narusheniya, obuslovlennye kriticheskimi sostoyaniyami, kak proyavlenie tserebralnoy nedostatochnosti. *MNS*. 2015; № 2 (65). Available from: <http://cyberleninka.ru/article/n/kognitivnye-narusheniya-obuslovlennye-kriticheskimi-sostoyaniyami-kak-proyavlenie-tserebralnoy-nedostatochnosti> (data obrashcheniya: 23.07.2017).
3. Farshatov RS, Kildebekova RN. Kachestvo zhizni reanimatsionnykh bolnykh kak odin iz vazhneyshikh pokazateley effektivnosti intensivnoy terapii. *Zhurnal «Meditsina»*. 2016; 2: 23-31.
4. Usenko LV, Rizk ShE, Krishtafor AA, Kanyuka GS, Kushch IP. Profilaktika i korrektsiya posleoperatsionnykh kognitivnykh disfunktsiy u bolnykh pozhilogo vozrasta (metodicheskie rekomendatsii). *Mezhdunarodnyi nevrologicheskiy zhurnal*. 2008; 3 (19): 99-110.
5. Usenko LV, Mosentsev NF, Kolomoets AV, Mosentsev NN. *Reamberin v komplekse intensivnoy terapii poliorgannoy disfunktsii—nedostatochnosti: Metodicheskie rekomendatsii*. Dnepropetrovsk, 2004. 36 s.
6. Yakovlev AYu. *Reamberin v praktike infuzionnoy terapii kriticheskikh sostoyaniy. Prakticheskie rekomendatsii*. SPb: ООО «Taktik-Studio», 2008. 36 s.
7. Kligunenko EN, Sedinkin VA. Neyroprotektornaya terapiya pri dekompenirovannom sakharnom diabete I tipa. *Eksperimentalnaya i klinicheskaya farmakologiya*. 2011; 74 (12): 15-8.
8. Maltseva LA, Chernenko VG, Mishchenko EV. Reamberin v komplekse optimizatsii i differentsiatsii strategii intensivnoy terapii vtorichnykh gnoynykh meningoentsefalitov. *MNS*. 2017; 3 (82): 60-5. Available from: <http://cyberleninka.ru/article/n/reamberin-v-komplekse-optimizatsii-i-differentsiatsii-strategii-intensivnoy-terapii-vtorichnykh-gnoynykh-meningoentsefalitov>.
9. Savateeva, TN, Tsivinsky AD, Petrov AN, Afanasiev AV, Kovalenko AL. Succinate-containing drug attenuates cognitive disorders caused by traumatic brain injury in clinical setting. *European Neuropsychopharmacology*. 2005; 15: 226. DOI: 10.1016%2FS0924-977X(05)80447-X.
10. Usenko LV, Krishtafor AA, Polinchuk IS, Tyutyunnik AG, Usenko AA, Petrashenok EV. Posleoperatsionnye kognitivnye rasstroystva kak oslozhnenie obshchey anestezii. Znachenie ranney farmakologicheskoy neyroproteksii. *Meditsina neotlozhnykh sostoyaniy*. 2015; 2 (65). Available from: <http://cyberleninka.ru/article/n/posleoperatsionnye-kognitivnye-rasstroystva-kak-oslozhnenie-obshchey-anestezii-znachenie-ranney-farmakologicheskoy-neyroproteksii> (data obrashcheniya: 06.08.2017).
11. Usenko LV, Rizk ESh, Krishtafor AA. Posleoperatsionnaya kognitivnaya disfunktsiya kak anesteziologicheskaya problema i puti ee resheniya. *Bil, zneboluyvannya i intensivna terapiya*. 2008; 4: 14-20.
12. Baker S, O'Niell B, Haddon W, Long W. The Injury Severity Score: a method for describing patients with multiple injuries and evaluating emergency care. *J Trauma*. 1974; 14: 187-96. PMID: 4814394
13. Holsinger T, Deveau J, Boustani M, Williams JW. Does This Patient Have Dementia? *JAMA*. 2007; 297 (21): 2391-404. doi:10.1001/jama.297.21.2391.
14. Volkov AO, Kligunenko EN, Vetoshka IA. Kak otsenit kognitivnye funktsii pered kesarevym secheniem? *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya*. 2014; 3. Available from: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=13474> (data obrashcheniya: 26.04.2017).
15. Melnitskaya TB, Khavlyo AV, Belykh TV. Shkala otsenki vliyaniya travmaticheskogo sobytiya (IES-R) primenitelno k radiatsionnomu faktoru [digital resource]. *Psikhologicheskie issledovaniya: elektronnyi nauchnyi zhurnal*. 2011; 5 (19). Available from: <http://psystudy.ru/index.php/num/2011n5-19/546-melnitskaya-et-al-19.html> (data obrashcheniya: 16.07.2017). 0421100116/0057.
16. Tarabrina NV. *Praktikum po psikhologii posttravmaticheskogo stressa*. SPb: Piter, 2001. 272 s.

УДК 616.89-008.44/.48

### ЕФЕКТИВНІСТЬ ЗАСТОСУВАННЯ РЕАМБЕРІНУ З МЕТОЮ КОРЕКЦІЇ КОГНІТИВНИХ ФУНКЦІЙ В ГОСТРОМУ ПЕРІОДІ ПОЛІТРАВМИ

**Кріштафор А. А., Усенко Л. В., Тютюнник А. Г.,  
Кріштафор Д. А., Передерій М. М.**

**Резюме.** Травми є однією з причин розвитку критичних станів і когнітивних порушень, як їх наслідків. Когнітивні порушення, що виникають у критичних хворих, можуть не тільки значно уповільнити процес відновлення і погіршити якість життя після виписки з лікарні, але й безпосередньо бути пов'язаними з більш високою летальністю. Одним з важливих чинників, що пригнічують когнітивні функції у травмованих пацієнтів, може бути посттравматичним стресовим розладом.

**Мета дослідження:** вивчити вплив реамберіну на стан когнітивних функцій в гострому періоді у хворих з політравмою, що не обтяжена внутрішньочерепних пошкодженням. Матеріали і методи: Обстежено

49 постраждалих (26 в контрольній групі і 23 в основній групі, хворі якої отримували реамберин). Рівень когнітивних функцій до травми оцінювався за опитувальником CFQ на 2-3 добу після травми і в телефонному режимі через 3 місяці після виписки; шкалу MMSE застосовували на 2-у добу у відділенні інтенсивної терапії, при перекладі з відділення і перед випискою. Тяжкість травми оцінювали за шкалою ISS. Виразність реакції на травматичний стрес - за шкалою IES-R. Дані оброблялися з використанням методів параметричної та непараметричної статистики.

В обох групах вихідний рівень когнітивних функцій був в межах вікової норми. За віком і тяжкістю травми групи були порівнянні. У ранньому посттравматичному періоді відзначено достовірне зниження когнітивних функцій в обох групах по відношенню до вихідного рівня. Під час лікування пригнічення когнітивних функцій зменшувалася. При цьому показники когнітивних функцій в групі, що одержувала реамберин, були трохи вище, особливо на етапі переводу з ВІТ, де ця різниця була статистично достовірною ( $p = 0,03$ ). Через 3 місяці показники когнітивних функцій в обох групах дещо знижувалися щодо рівня, який був під час виписки з лікарні.

Психологічна реакція на травму і стрес на момент знаходження у відділенні інтенсивної терапії була низькою в обох групах. Через 3 місяці реакція на стрес в обох групах посилилася, при цьому початкова різниця з більшою виразністю в основній групі змінилася перевищенням в контрольній (сумарний показник в основній групі збільшився на 15,8%, в той час як в контрольній на 25,2%).

**Ключові слова:** когнітивні порушення, політравма, реамберин, посттравматичний стресовий розлад.

UDC 616.89-008.44/.48

### The Reamberin's Usage Effectiveness with the Purpose of Cognitive Functions' Correction in the Acute Period of Polytrauma

*Krishtafor A. A., Usenko L. V., Tyutyunnyk A. G., Krishtafor D. A., Perederiy M. M.*

**Abstract.** Injury is one of the causes of critical states and cognitive impairments development as well as their consequences. Cognitive impairments that occur in critical patients can not only significantly slow down the recovery process and worsen the quality of life after hospital, but also directly related to higher lethality. One of the important factors that oppress cognitive functions in traumatized patients may be posttraumatic stress disorder.

*Objective.* The purpose of the article is to examine the reamberin's effect on the cognitive functions' state in the acute period in patients with polytrauma, not burdened by intracranial lesion.

*Materials and Methods:* 49 patients were examined (26 in the control group and 23 in the main group). The level of cognitive functions before trauma was assessed by the CFQ questionnaire for 2-3 days after injury and in telephone mode 3 months after discharge; the MMSE scale was applied on the 2nd day in the intensive care unit, when transferring from the department and before discharge. The severity of the injury was assessed by the ISS scale. The severity of the response to traumatic stress was assessed by the IES-R scale. The data were processed using parametric and nonparametric statistics.

*Results.* In both groups the baseline level of cognitive function was within the age range. Groups were comparable by age and severity of injury. In the early post-traumatic period, there was a significant decrease in cognitive functions in both groups according to baseline level. During treatment the inhibition of cognitive functions decreased. Cognitive function in the group receiving reamberin was slightly higher especially at the stage of transfer from the ICU, where this difference was statistically significant ( $p = 0.03$ ). After 3 months the cognitive function in both groups decreased slightly relative to the level that was observed during discharge from the hospital.

The psychological response to trauma and stress at the time of being in the intensive care unit was low in both groups. After 3 months the response to stress in both groups increased, with the initial difference with greater severity in the main group being replaced by an excess in the control group (the total in the main group increased by 15.8%, while in the control group it increased by 25.2%).

**Keywords:** cognitive impairment, polytrauma, reamberin, posttraumatic stress disorder.

Стаття надійшла 23.08.2017 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs02.04.082

УДК 616.34+616.383]-001.31-073.48:616.381-001.31

Лавріненко А. С.

## УЛЬТРАЗВУКОВА ДІАГНОСТИКА ПОШКОДЖЕНЬ КИШКИ ТА БРИЖІ ПРИ ЗАКРИТІЙ ТРАВМІ ЖИВОТА

Харківський національний медичний університет,  
кафедра хірургії №1

lavrinenko.m.d@gmail.com

Проведено аналіз понад 150 досліджень хворих із закритою травмою живота за останні 3 роки, які знаходилися на лікуванні в ДУ «ІЗНХ ім. В.Т. Зайцева НАМН України». УЗД ознаки пошкодження кишки чи брижі виявлено у 37 випадках: з них розрив брижі тонкої кишки із кровотечею (16), гематома брижі (8), перитоніт (6), гематома стінки кишки (7).

Мета роботи - удосконалення діагностики пошкодження кишківника та брижі при закритій травмі живота.

Хворі розподілені на групи: I група (17) – виявлено ознаки ушкодження в перші часи після травми, II група (8) – в перші дві доби, III група (12) – при динамічному спостереженні.

Діагностика пошкодження кишок та брижі при закритій травмі живота за допомогою УЗД ознак – вільна рідина у черевній порожнині, об'ємне утворення (гематома) в брижі кишки, місцеве потовщення стінки кишки із мінімальним випотом проміж петель кишки, ознаки перитоніту. УЗД є скринінговим, доступним методом з інформативністю 97,3%.

**Ключові слова:** ультразвукове дослідження (УЗД), закрыта травма живота, пошкодження кишківника та брижі.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Роботу виконано згідно з планом НДР «Розробити методи попередження гнійно-запальних ускладнень травматичної хвороби з використанням вкрай високочастотного випромінювання (експериментально-клінічне дослідження)», № держ. реєстрації 0111U009980.

**Вступ.** Пошкодження кишки та брижі при закритій травмі живота займає друге місце після травми паренхіматозних органів, та виявляється в 20 відсотках випадків [4, 5, 7, 12]. Своєчасна діагностика та оперативне лікування визначають долю хворого. Комп'ютерну томографію (КТ) та магнітно-резонансну томографію (МРТ) не завжди можна провести, особливо хворим, яким проводиться штучна вентиляція легень та з нестабільною гемодинамікою. УЗД найбільш доступне у цих хворих, але специфічні ознаки ушкодження кишки та брижі

за допомогою УЗД вивчені недостатньо [1–3, 10, 11].

У перші часи після травми, доволі важко виявити ознаки пошкодження кишки, спираючись на клінічні дані. Особливо важко діагностувати пошкодження органів черевної порожнини які супроводжуються травмами опорно-рухового апарату, черепно-мозковою травмою з порушенням свідомості, та алкогольним сп'янінням [2, 6, 9]. Перитоніт, як основний клінічний прояв пошкодження стінки кишки, не завжди виявляється у перші часи після травми [8, 9, 12]. УЗД черевної порожнини в динаміці, при закритій травмі живота, дозволяє своєчасно виявити кровотечу та провести скринінг на предмет травми внутрішніх органів. Гематому брижі кишки зазвичай виявляють інтраопераційно [2, 5, 13].

**Мета дослідження:** удосконалення діагностики при закритій травмі живота, виявлення характерних ультразвукових ознак пошкодження кишківника та брижі.

**Матеріали та методи дослідження.** З метою діагностики ушкодження органів черевної порожнини УЗД за останні 3 роки проведено 150 хворим із закритою травмою живота, які знаходилися на лікуванні в ДУ «ІЗНХ ім. В.Т. Зайцева НАМН України». Дослідження проведено з дотриманням основних біоетичних положень Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (від 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.

УЗ-ознаки виявлені у 37 хворих. Інтраопераційно травму кишківника і брижі було виявлено у 68 хворих. При цьому в 18 випадках при УЗД (в перші часи після травми) пошкодження органів черевної порожнини не виявлено. Дані хворі, без УЗ-контроля в динаміці, оперовані за клінічними показаннями. У 16 з 37 хворих виявлена вільна рідина (кров) у черевній порожнині. Під час операції виявлено розрив брижі тонкої кишки, гемоперитонеум. У 2 випадках виявлено УЗ-ознаки гематоми

брижі тонкої кишки та мінімальна кількість рідини у лівому латеральному каналі, що підтверджено інтраопераційно. У 8 хворих при УЗД в динаміці виявлено гематоми брижі кишки. У 4 – інтраопераційно підтверджена гематома брижі тонкої кишки, у 3 – травми брижі супроводжувались пошкодженням стінки кишки, у 1 – інтраопераційно підтверджена гематома брижі сигмоподібної ободової кишки.

При УЗД в динаміці в 6 випадках виявлено ознаки перитоніту. У 5 хворих при УЗД виявлено локальне потовщення стінки тонкої (3) та товстої (2) кишки. УЗД проводилося за стандартною методикою, за допомогою прибору Toshiba Aplio 400, конвексним датчиком 3.5 МГц та лінійним датчиком 5 МГц. Порожня кишка виявлялась при постановці датчика зліва в мезогастрії та гіпогастрії, петлі клубової кишки – в гіпогастрії справа. Проводилась оцінка діаметра кишки, її змісту, товщини стінки, наявності перистальтики, стану брижі. На зображенні фрагменту кишки особливу увагу приділяли її брижовому краю. Загальна картина брижі представлялася у вигляді переміжаних ділянок зниженої та підвищеної ехогенності – клітковина, артерії, вени.

При постановці датчика подовжньо за середньою лінією проводили огляд черевного відділу аорти. В режимі кольорового доплерівського картування оцінювали верхню брижову артерію від початку протягом до брижового краю кишки. У нормі мезоколон зливається з тканинами шлунково-ободової зв'язки та ободовою кишкою. При наявності патології з боку товстої кишки чи запальної інфільтрації в мезоколон, її тканини стають більш доступними для оцінки. Дослідження брижі сигмоподібної ободової кишки починається з виявлення низхідного відділу ободової кишки з послідувачим переходом на сигмоподібну ободову кишку. При постановці датчика зліва вздовж латерального каналу з його нахилом назовні виявляли низхідний відділ ободової кишки, зміщуючи датчик каудально вздовж кишки, з переходом на сигмоподібну ободову кишку, проводили оцінку її стінки та тканини по брижовому краю.

**Результати дослідження.** За строками виявлення УЗ-ознак травми кишки хворі розподілені на 3 групи: I група – пошкодження кишки та брижі виявлені у перші години після травми, II група – протягом 2 діб, III група – при динамічному спостереженні. I група – 17 хворих, в цю групу увійшли 15 хворих з гемоперітонеумом, та 2 хворих з виявленими у перші 2 години гематомами брижі тонкої кишки. II група – 8 хворих. При динамічному УЗ контролі у 6 хворих виявлено збільшення кількості рідини в черевній порожнині, з'явилося фрагментарне стовщення парієтального листка очеревини із накладанням фібрину у вигляді структур завищеної ехогенності на петлях тонкої кишки, що є ознаками перитоніту (рис. 1).

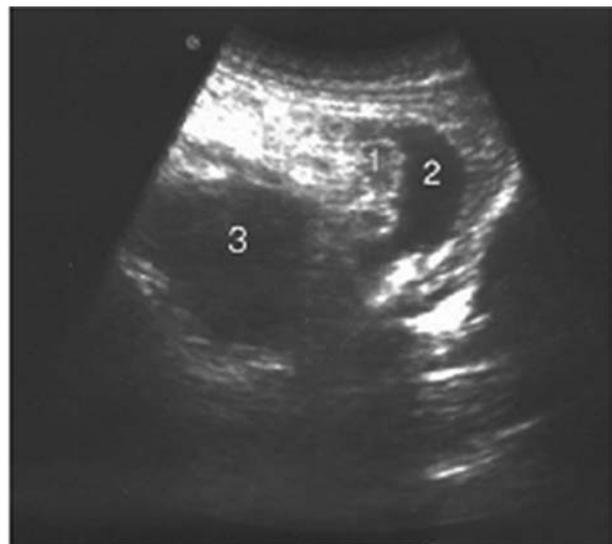


**Рис. 1.** Ультразвукова картина перитоніту при травмі тонкої кишки:

1 – потовщення стінки тонкої кишки за рахунок накладання фібрину; 2 – вільна рідина в черевній порожнині неоднорідного характеру

УЗД проводилося 2-3 рази на добу протягом двох діб. Інтраопераційно – перитоніт внаслідок травми тонкої кишки. У двох пацієнтів при УЗД на 2-гу добу виявлена гематома стінки сигмоподібної ободової кишки, яку підтвердили при лапароскопії.

III група – 12 хворих. У 6 при УЗД на тлі парезу кишківника, починаючи з 2-ї доби, виявлена інфільтрація брижі тонкої кишки з формуванням об'ємного утворення неправильної форми, зниженої ехогенності, шаруватої структури – гематома брижі без ушкодження кишкової стінки (рис. 2).



**Рис. 2.** Ехограма гематоми брижі тонкої кишки:

1 – петля тонкої кишки; 2 – вільна рідина; 3 – гематома брижі тонкої кишки



**Рис. 3.** Ехограма при травмі тонкої кишки та парез кишківника:

1 – розширена ділянка тонкої кишки; 2 – місцеве потовщення стінки кишки; 3 – вільна рідина проміж петель

У 3 хворих при УЗД кишківника в динаміці, на тлі наростаючого парезу з розширенням петель тонкої кишки, визначається фрагментація тонкої кишки із звуженим просвітом, місцевим потовщенням стінок до 4-7 мм та наявністю мінімальної кількості вільної рідини між петлями кишки, виявлені ознаки інфільтрації тканин брижі тонкої кишки (рис. 3).

У 3 пацієнтів мала місце гематома мезоколон та брижі сигмоподібної ободової кишки, у одного з



**Рис. 4.** Ехограма гематоми брижі сигмоподібної ободової кишки:

1 – сигмоподібна ободова кишка; 2 – гематома брижі

них у вигляді об'ємного утворення зниженої ехогенності, шаруватої структури з розпластаним на ньому фрагментом сигмоподібної ободової кишки з потовщеними стінками (рис. 4).

При спостереженні за виявленими утвореннями при УЗД на 3-ю добу зафіксовано збільшення їх розмірів та зниження ехогенності до рідинних показників. За допомогою УЗД навігації здійснено дренажування гематоми брижі, змістом якої виявилася гемолізована кров.

**Обговорення результатів дослідження.** Аналізуючи даний матеріал, визначені непрямі та прямі УЗ ознаки травми кишки та брижі.

Прямі ознаки: дефект стінки тонкої кишки (1 хворий), місцеве потовщення та розшарування стінки кишки (7), гематома стінки кишки (3), гематома брижі кишки (12).

До непрямих ознак віднесено: вільна рідина черевної порожнини (35 хворих), динамічна кишкова непрохідність (17), інфільтрація тканин брижі тонкої кишки (6), появлення дрібних щільних часток у змісті черевної порожнини та потовщення листків очеревини – перитоніт (8).

При УЗД в динаміці протягом 3-х та більш діб, у 12 хворих відмічалось збільшення розмірів об'ємних утворень в брижі з порушенням моторно-евакуаторної функції кишківника. Оскільки гематома брижі, навіть без пошкодження стінки кишки, в ранні строки після травми приводила до важких функціональних порушень шлунково-кишкового тракту (ШКТ), 10 пацієнтам виконана лапаротомія та назоінтестинальна інтубація тонкої кишки. В одному випадку проводилося малоінвазивне втручання – відеолапароскопія.

На тлі наростаючого парезу кишківника, у 5 хворих спостерігалось місцеве потовщення стінки тонкої кишки із зонами зниженої ехогенності в брижі (геморагічне просочення) з мінімальною кількістю вільної рідини в черевній порожнині. Хворі оперовані, виявлена травма тонкої кишки. У 2 випадках проведено диференціальний діагноз з неоклюзійним порушенням кровообігу у слизовій оболонці кишки на тлі динамічної непрохідності, так як у гіпогастрії виявлялась петля тонкої кишки з потовщеними до 7 мм стінками з наявністю гіпоехогенної зони у підслизовому шарі. Слизова тонкої кишки являла собою гіперехогенну «хвилясту» лінію, яка зустрічається при неоклюзуючому порушенні кровообігу тонкої кишки (рис. 5).

Інтраопераційно це було розцінено як забій стінки кишки.

**Висновки**

1. Прямою ознакою травми кишки при закритій травмі живота є місцеве потовщення кишкової стінки шаруватої структури із мінімальною кількістю



Рис. 5. Ехограма петлі тонкої кишки з набряком підслизового шару:

1 – просвіт кишки; 2 – стінка кишки

вільної рідини у черевній порожнині на тлі наростаючої динамічної кишкової непрохідності. УЗД є скринінговим, доступним методом з інформативністю 77,3%.

- Для гематоми бриж тонкої та товстої кишок характерно виявлення об'ємного утворення неоднорідної структури середньої та зниженої ехогенності, яке розташовується в брижі та зміщує фрагмент кишки.
- Вільна рідина в черевній порожнині неоднорідного характеру із вмістом дрібних щільних часток, потовщення стінки тонкої кишки за рахунок структур підвищеної ехогенності, порушення моторно-евакуаторної функції ШКТ – вказують на травму порожнистого органу з перитонітом що розвивається.

**Перспективи подальших досліджень.** Подальше вивчення ролі УЗД у діагностиці пошкоджень кишок та брижі є актуальним, та буде включено в наступну наукову тему ІЗНХ ім. В.Т. Зайцева НАМН України.

## References

- Abakumov MM, Lebedev IV, Malyarchuk VI. Diagnostika i lechenie povrezhdeniy zhivota. *Khirurgiya*. 2001; 6: 24–8. [Russian].
- Abdurakhmanova SR. *Osobennosti diagnostiki zakrytoy travmy kishechnika*: avtoref. diss. ... kand. med. nauk. Abstr. PhDr. (Med.). Moskva, 2006. 23 s. [Russian].
- Baybulatov RSh. *Khirurgicheskoe lechenie povrezhdeniy tonkoy kishki pri zakrytoy travme zhivota na fone peritonita i krovopoteri*: avtoref. diss. ... doktora med. nauk. Abstr. Dr. Sci. (Med.). Moskva, 2004. 302 p. [Russian].
- Gorshkov SZ. *Zakrytye povrezhdeniya organov bryuzhnoy poloti i zabryuzhinnogo prostranstva*. M: Meditsina, 2005. 221 s. [Russian].
- Ermolov AS, Khubutiya MSh, Abakumov MM. *Abdominalnaya travma*. M: «Izd dom Vidar-M», 2010. 495 s. [Russian].
- Kolesnikov VV. *Diagnostika i lechenie tyazheloy sochetannoy travmy zhivota*: avtoref. diss. ... doktora med. nauk. Abstr. Dr. Sci. (Med.). Samara, 2003. 21 s. [Russian].
- Loyt AA, Kayukov AV, Panshin AA. *Khirurgicheskaya anatomiya grudi, zhivota, taza*. M: MED pressinform, 2007. 191 s. [Russian].
- Peritonit: Prakt rukovodstvo* / Red. Saveleva VS, Gelfand BR, Filimonov MI. M: Litterra, 2006. 208 c. [Russian].
- Scaglione M, de Lutio di Castelguidone E, Scialpi M, et al. Blunt trauma to the gastrointestinal tract and mesentery: is there a role for helical CT in the decisionmaking process. *Eur J Radiol*. 2004; 50 (1): 67–73.
- McKenney MC, McKenney KL, Hong JJ, Compton R, Cohn SM, Kirton OC, Shatz DV, Sleeman D, Byers PM, Ginzburg E, Augenstein J. Evaluating blunt abdominal trauma with sonography: a cost analysis. *Am Surg*. 2001; 67 (10): 930-4. PMID: 11603547
- Lingawi SS, Buckley AR. Focused abdominal US in patient with trauma. *Radiology*. 2000; 217 (2): 426-9. PMID: 11058639. DOI: 10.1148/radiology.217.2.r00nv23426.
- Malhotra AK, Ivatury RR, Latifi R. Blunt abdominal trauma : Evaluation and indication for laparotomy. *Scan J Surg*. 2002; 91 (1): 52-7. PMID: 12075836. DOI: 10.1177/145749690209100108.
- Asayama Y, Matsumoto S, Isoda T, Kunitake N, Nakashima H. A case of traumatic mesenteric bleeding controlled by only transcatheter arterial embolization. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2005; 28 (2): 256–8. PMID: 15602641. DOI: 10.1007/s00270-003-9108-y.

УДК 616.34+616.383]-001.31-073.48:616.381-001.31

## УЛЬТРАЗВУКОВАЯ ДИАГНОСТИКА ПОВРЕЖДЕНИЯ КИШЕЧНИКА И ЕЕ БРЫЖЕК ПРИ ЗАКРЫТОЙ ТРАВМЕ ЖИВОТА

Лавриненко А. С.

**Резюме.** Проведен анализ более 150 исследований больных с закрытой травмой живота за последние 3 года, которые находились на лечении в ГУ «ИОНХ им. В.Т. Зайцева НАМН Украины». Ультразвуковые признаки повреждений кишечника и брыжек обнаружены в 37 случаях: разрыв брыжейки тонкой

кишки с кровотечением (16), гематома брыжейки (8), перитонит вследствие травмы тонкой кишки (6), гематома кишечной стенки (7).

Цель исследования – совершенствование диагностики повреждений кишечника и брыжеек при закрытой травме живота.

Больные распределены по трем группам: I группа (17) – выявление повреждений в первые часы после травмы, II группа (8) – обнаружение их в течение первых двух суток, III группа (12) – в процессе клинического наблюдения.

Диагностика повреждений кишечника и брыжеек при закрытой травме живота строится на совокупности ультразвуковых признаков – свободная жидкость в брюшной полости, объемное образование (гематома) в брыжейке тонкой кишки, локальное утолщение кишечной стенки с минимальным количеством свободной жидкости межпетельно, признаки перитонита. УЗИ является скрининговым, доступным методом с информативностью 77.3%.

**Ключевые слова:** ультразвуковая диагностика, закрытая травма живота, повреждение кишечника и брыжейки.

UDC 616.34+616.383]-001.31-073.48:616.381-001.31

### **Ultrasound Diagnosis of Intestine and Mesentery Damage with Blunt Abdominal Trauma**

**Lavrinenko A. S.**

**Abstract.** Cases of more than 150 patients with closed abdominal trauma in the past 3 years, being on treatment in GU «Institute of general and urgent surgery the name of V.T. Zaycev NAMN Ukraine» were examined. Ultrasonic signs of damage and intestinal mesentery detected in 37 cases: gap mesentery bleeding (16), hematoma mesentery (8) and peritonitis due to injury of the small intestine (6), intestinal hematoma wall (7).

The purpose of the article is to improve the diagnosis and intestinal damage mesentery with blunt abdominal trauma.

Patients are divided into three groups: I group (17) – identification of signs of injury in the first hours after the trauma, II group (8) – detecting them during the first two days, III a group (12) – in the course of clinical observations.

Diagnosis of intestinal damage and mesentery abdominal trauma with closed based on a set of ultrasonic signs – free fluid in the abdominal cavity, volume formation (hematoma) in the mesentery of the small intestine, local thickening of intestinal wall with a minimum amount of free liquid between loops of intestine, signs of peritonitis. Ultrasound is a screening, accessible method with informative 77.3%.

Direct sign of intestinal trauma with closed abdominal trauma is local thickening of the intestinal wall of a layered structure with a minimum amount of free fluid in the abdominal cavity against the background of increasing dynamic intestinal obstruction. Ultrasound is a screening, accessible method with informative percentage – 77,3%.

Hematoma of the small and large intestine erythema is characterized by the discovery of bulky formation of an inhomogeneous structure of middle and lower echogenicity, which is located in the erythemase and displaces the gut fragment.

Free fluid in the abdominal cavity of an inhomogeneous nature with the content of small dense particles, thickening of the wall of the small intestine due to structures of elevated echogenicity, impaired motor and evacuation function of the gastrointestinal tract – indicate an injury of the cavitory organ with developing peritonitis.

**Keywords:** ultrasound, blunt abdominal trauma, intestinal damage and mesentery.

Стаття надійшла 21.08.2017 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs02.04.087

УДК 616.37-002.1-092-07-085

Максим'юк В. В., Тарабанчук В. В., Баранецький Ф. І.

## ЛІКУВАЛЬНА ТАКТИКА У ХВОРИХ НА ВОГНИЩЕВИЙ ІНФІКОВАНИЙ ПАНКРЕОНЕКРОЗ

ВДНЗУ «Буковинський державний медичний університет», Чернівці

Кафедра хірургії № 1 (зав. кафедри – проф. І. Ю. Полянський)

maxsurg@ukr.net

Проведено порівняльний аналіз результатів лікування 28 хворих на вогнищевий інфікований панкреонекроз у другій фазі розвитку гострого некротичного панкреатиту. До групи контролю увійшли 13 хворих, лікування яких здійснювалось згідно чинних стандартів. Основну групу склали 15 пацієнтів, у яких застосовували запропоновані підходи до оптимізації лікувальної тактики. Встановлено, що застосування запропонованих підходів до оптимізації хірургічної тактики та комплексного лікування хворих на вогнищевий інфікований панкреонекроз дозволило знизити кількість післяопераційних ранових ускладнень на 42,1% та скоротити тривалість стаціонарного лікування хворих всередньому на 8 ліжко-днів.

**Ключові слова:** вогнищевий інфікований панкреонекроз, лікувальна тактика.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дана робота є фрагментом НДР «Нові підходи до діагностики і лікування гострого панкреатиту та його ускладнень», № державної реєстрації 0111U006497.

**Вступ.** Основним напрямком у виборі лікувальної тактики і методів лікування гострого панкреатиту (ГП) повинен бути фазово-етапний підхід з максимальним використанням новітніх способів хірургічної інвазії у відповідності з варіантами протікання запального процесу в тканинах підшлункової залози (ПЗ), його формою, стадією, періодом розвитку ускладнень [1-5]. Разом з тим, загальноприйнятні стандарти лікування ГП не в повному об'ємі враховують наведені критерії вибору лікувальної тактики, що обґрунтовує необхідність їх доопрацювання.

**Мета дослідження.** Оцінити ефективність запропонованих підходів до оптимізації лікувальної тактики у хворих на вогнищевий інфікований панкреонекроз (ВІП).

**Об'єкт і методи дослідження.** Проведено порівняльний аналіз результатів лікування 28 хворих на ВІП у другій фазі розвитку ГП, яких розділя-

ли на дві групи. До групи контролю увійшли 13 хворих, лікування яких здійснювалось згідно чинних стандартів та уніфікованого клінічного протоколу надання медичної допомоги хворим із ГП [6, 7]. Основну групу склали 15 хворих, у яких застосовували напрацьовані підходи до оптимізації лікувальної тактики при ВІП ( $\chi^2=0,414$ ,  $p=0,520$ ).

Наявність інфікування панкреонекрозу визначали за позитивними результатами мікробіологічних досліджень уражених тканин, вмісту рідинних утворень (скопичення рідини, абсцес, псевдокиста) та перитонеального ексудату, забір яких проводився при виконанні хірургічних інвазій (пункція, відеолапароскопія, лапаротомія).

Від кожної людини отримано письмову згоду на проведення дослідження, згідно з рекомендаціями етичних комітетів з питань біомедичних досліджень, законодавства України про охорону здоров'я та Гельсінської декларації 2000 р., директиви Європейського товариства 86/609 стосовно участі людей у медико-біологічних дослідженнях.

Статистичну залежність між величинами одержаних показників перевіряли шляхом визначення критеріїв Стьюдента, Фішера та Пірсона.

### Результати дослідження та їх обговорення.

Згідно напрацьованих підходів особливості вибору хірургічної тактики безпосередньо залежали від виду ускладнень ВІП. Хірургічне лікування хворих, зважаючи на характер ускладнень, проводили у пізній фазі розвитку гострого некротичного панкреатиту (ГНП). Показом до проведення хірургічної інвазії вважали наявність 3-ьох і більше характерних клінічних та лабораторно-інструментальних критеріїв інфікування панкреонекрозу. При цьому, у комплексному лікуванні хворих основної групи, яким проводились відеолапароскопічні чи відкриті операційні втручання, застосовували розроблені способи ендопортального та ендолімфатичного підведення медичних середників (патенти на корисну модель № 62364 UA, 95814 UA).

Формування гострих відмежованих інфікованих скопичень рідини виявлено у 20,0% (3) хворих

основної групи на 19-у, 23-ю та 25-у добу перебігу ГНП. У 1-го (6,7%) хворого проведено ехоконтрольовану пункцію та дренування рідинного утворення із застосуванням голок G 21 та дренажів типу «rig tail» 11 F. У 2-ох (13,3%) інших пацієнтів, у зв'язку з відсутністю вірогідного акустичного вікна, виконано відеолапароскопічне дренування інфікованих скопичень рідини із застосуванням розробленого дренажно-сорбційного-пристрою (патент на корисну модель № 62379 UA). Це дозволило забезпечити адекватну пролонговану евакуацію інфікованого перитонеального ексудату та досягнути стійкої регресії захворювання.

Формування гострих псевдокист підшлункової залози (ПЗ) при ВІП відмічено у 26,7% (4) хворих основної групи. У 2-ох (13,3%) хворих на 19-у та 29-у добу проведено ехоконтрольовану пункцію та дренування порожнини кисти із застосуванням голок G 21 та дренажів типу «rig tail» 11 F. При цьому, у одному випадку констатовано наявність інфікованої, а у іншому – гнійної псевдокисти ПЗ. У хворого з інфікованою псевдокистою ПЗ на фоні проводимого комплексного лікування відмічено позитивну клінічну динаміку та регресію проявів вогнищового інфікованого панкреонекрозу. Натомість, у хворого з гнійною псевдокистою ПЗ застосування ехоконтрольованого дренування стійкого вираженого клінічного ефекту не принесло. Це послужило показом до проведення на 5-у добу після первинної хірургічної інвазії етапного операційного втручання, яке полягало у застосуванні відкритого способу дренування. Такий самий підхід застосовано у 2-ох (13,3%) інших хворих основної групи з нагноєними псевдокистами ПЗ проведення ехоконтрольованої пункції у яких, у зв'язку з відсутністю

вірогідного акустичного вікна, було неможливим. Операційні втручання у цих пацієнтів здійснювали із застосуванням мінітравматичного доступу, який виконували під контролем УЗО. При цьому, ультрасонографічно визначали найкоротшу проекцію порожнини кисти на передню черевну стінку, після чого в межах нанесених міток виконували мінілапаротомію (довжиною до 6-8 см) з наступним розкриттям порожнини гнійника та його санацією. Операційне втручання завершували формуванням оментопанкреатобурсостомії за напрацюванням методикою (патент на корисну модель № 28280 UA).

Формування абсцесів сальникової сумки при вогнищевому панкреонекрозі відмічено у 53,3% (8) хворих основної групи. На основі зіставлення результатів власних досліджень з сучасними підходами провідних хірургічних клінік, нами проведено систематизацію критеріїв вибору виду та об'єму первинної хірургічної інвазії при відмежованих панкреатогенних гнійниках черевної порожнини, які наведені у таблиці.

Застосовуючи напрацьовані підходи ехоконтрольоване дренування порожнини абсцесу виконано у 3-ьох (20,0%) хворих основної групи. При цьому, використання пункційно-дренуючого методу виявилось кінцевим етапом хірургічного лікування тільки у 1-го (6,7%) хворого. У 2-ох (13,3%) інших пацієнтів застосування такого підходу дозволило досягнути тільки короткотривалого позитивного клінічного ефекту, що послужило показом до проведення етапного операційного втручання. Суть останнього полягала у виконанні мінілапаротомії та оментопанкреатобурсостомії за напрацьованими методиками, які описані вище. Такий самий

**Таблиця** – Критерії вибору виду та об'єму хірургічної інвазії при відмежованих панкреатогенних гнійниках черевної порожнини

Метод розкриття гнійника	Критерії застосування
Ехоконтрольована пункція та дренування	розмір абсцесу до 5-6см; високоінформативна топографічна візуалізація абсцесу; наявність акустичного вікна; переважання рідинного компоненту
Розкриття місцевим проекційним розрізом (на основі даних УЗО або КТ)	великі розміри абсцесу; відсутність акустичного вікна; переважання тканинного компоненту (наявність секвестрів розмірів)
Лапаротомія «за вимогою»	об'єктивні складнощі топічної діагностики; абсцеси гігантських розмірів; множинні абсцеси; поєднання абсцесу з іншими внутрішньоочеревинними ускладненнями
Запрограмована лапароскопія	поєднання абсцесу чи множинних абсцесів з поширеним інфікованим панкреатогенним перитонітом
Комбінація наведених методів	за наведеними вище показами, при наявності у одного хворого декількох гнійників різних розмірів, структури та локалізації

підхід застосовано у інших 5-ти (33,3%) хворих з абсцесами сальникової сумки. При цьому, показами до застосування відкритого методу дренирування гнійників у 1-го хворого послужило відсутність акустичного вікна, а у інших 4-ьох пацієнтів – наявність абсцесів великих розмірів (більше 6 см) та переважання у їх порожнині тканинного компоненту - наявність секвестрів великих розмірів (за даними УЗО та КТ).

Слід зазначити, що частота проведених хірургічних інвазій на одного хворого в основній групі складала 1,33 і була вищою, ніж у контрольній групі, де означений показник складав 1,08. Така відмінність зумовлювалась тим, що побудова запропонованих алгоритмів базувалась на застосуванні етапного підходу до вибору лікувальної тактики при різних місцевих ускладненнях ГНП. Це дозволило збільшити питому вагу ехоконтрольованих пункційно-дренуючих методів з 14,3% у контрольній групі хворих до 40,0% в основній групі. Також слід відмітити, що 85,7% операційних втручань у хворих 1-ої групи проводились із застосуванням традиційних лапаротомічних доступів, альтернативою яких у 60,0% хворих 2-ої групи послужило застосування мінілапаротомії під контролем ультразвукографії.

При проведенні порівняльної оцінки результатів лікування виявлено, що частота розвитку ускладнень з боку операційної рани у хворих основної групи складала 15,0% (3 - нагноєння), що було значно нижчим за такий показник у контрольній групі – 57,1% (6 - нагноєння, 2 – евентерація) ( $\chi^2=4,896$ ,  $p=0,027$ ). Середня тривалість стаціонарного лікування пацієнтів дослідної групи склала  $41,20\pm 2,37$  ліжко-днів і була істотно меншою, ніж у контрольній групі -  $49,18\pm 3,23$  ліжко-днів ( $p<0,05$ ). Летальних вислідів захворювання у хворих обох груп відмічено не було.

**Висновки.** Наведені результати досліджень свідчать, що застосування запропонованих підходів до оптимізації хірургічної тактики та комплексного лікування хворих на вогнищевий інфікований панкреонекроз дозволило знизити кількість післяопераційних ранових ускладнень на 42,1% та скоротити тривалість стаціонарного лікування хворих на вогнищевий інфікований панкреонекроз всередньому на 8 ліжко-днів.

**Перспективи подальших досліджень.** Перспективним є подальше удосконалення та напрацювання нових ефективних методів лікування гострого некротичного панкреатиту і його ускладнень.

## References

1. Petrusenko VV, Pashynskiy YaM, Sobko VS, Khodakivskiy SV. Mistse terminovoi endoskopichnoi papilosinkertomiyi u kompleksnomu likuvanni gostrogo pankreatytu ta yogo uskladnen. *Visnyk Vinnytskogo natsionalnogo medychnogo universytetu*. 2014; 18 (2): 181-3. [Ukrainian].
2. Shaprynskiy VO, Komarovskiy MS. Etapnyi pidkhid do vyboru antybakterialnoi terapiyi v likuvanni perytonitu. *Klinichna anatomiya ta operativna khirurgiya*. 2014; 13 (1): 68-70. [Ukrainian].
3. Waele D, Jan J. Acute pancreatitis. *Current Opinion in Critical Care*. 2014; 20 (Iss 2): 189-95. doi: 10.1097/MCC.000000000000068
4. De Waele Jan J, Hoste E, Blot SI, Decruyenaere J, Francis C. Intra-abdominal hypertension in patients with severe acute pancreatitis. *Critical Care*. 2005; 9: R452. <https://doi.org/10.1186/cc3754>
5. Gecelter G, Fahoum B, Gardezi S, Schein M. Abdominal compartment syndrome in severe acute pancreatitis: an indication for a decompressing laparotomy? *Dig Surg*. 2002; 19 (5): 404-5. PMID: 12435913. <https://doi.org/10.1159/000065820>.
6. Klinichni protokoly nadannya medychnoi dopomogy khvorym z gostrymy zapalnymy zakhvoryuvannyamy cherevnoi porozhnyny: Normatyvnyi dokument Ministerstva okhorony zdorov'ya Ukrainy. *Nakaz MOZU №297: Pro zatverdzhennya standartiv ta klinichnykh protokoliv nadannya medychnoi dopomogy zi spetsialnosti "Khirurgiya"*. 2010. s. 69-85. [Ukrainian].
7. *Udoskonaleni algorytmy diagnistyky ta likuvannya gostrogo pankreatytu: metodychni rekomendatsiyi*. Normatyvnyi dokument Ministerstva okhorony zdorov'ya Ukrainy. Uporyad ta golov red PD Fomin. K, 2012. 80 s. [Ukrainian].

УДК 616.37-002.1-092-07-085

### ЛЕЧЕБНАЯ ТАКТИКА У БОЛЬНЫХ

### ОЧАГОВЫМ ИНФИЦИРОВАННЫМ ПАНКРЕОНЕКРОЗОМ

**Максимюк В. В., Тарабанчук В. В., Баранецкий Ф. И.**

**Резюме.** Проведен сравнительный анализ результатов лечения 28 больных очаговым инфицированным панкреонекрозом во второй фазе развития острого некротического панкреатита. В группу контроля вошли 13 больных, лечение которых осуществлялось согласно действующим стандартам. Основную группу составили 15 пациентов, у которых применяли предложенные подходы к оптимизации лечебной тактики. Установлено, что применение предложенных подходов к оптимизации хирургической тактики и комплексного лечения больных очаговым инфицированным панкреонекрозом позволило снизить

количество послеоперационных раневых осложнений на 42,1% и сократить продолжительность стационарного лечения в среднем на 8 койко-дней.

**Ключевые слова:** очаговый инфицированный панкреонекроз, лечебная тактика.

UDC 616.37-002.1-092-07-085

**Treatment Tactic in Patients with Local Infected Pancreonecrosis**

**Maksymiuk V. V., Tarabanchuk V. V., Baranetskiy F. I.**

**Abstract.** The article deals with a complex estimation of efficiency of offered approaches carried out to optimize the treatment tactics of patients with local infected pancreonecrosis.

*Methods:* 28 patients with local infected pancreonecrosis took part in the research. The control group included 13 patients. The experimental group consisted of 15 patients, who used the developed approaches to optimization of treatment tactics. The presence of infection with pancreatic necrosis was determined by the positive results of microbiological studies of the affected tissues, the content of fluid formations (fluid collection, abscess, pseudocysts) and peritoneal fluid, which was collected during surgical invasions (puncture, videolaparoscopy, laparotomy).

The statistical relationship between the values of the obtained indicators was checked by determining the criteria of Student, Fisher and Pearson.

*Results:* In the comparative evaluation of the treatment results, it was found that the incidence of complications from the surgical wound in patients with the main group was 15.0% (3 – suppuration), which was significantly lower than that in the control group – 57.1% (6 – suppuration, 2 – evisceration) ( $\chi^2 = 4.896$ ,  $p = 0.027$ ). The average duration of inpatient treatment of patients in the experimental group was  $41.20 \pm 2.37$  days in bed and was significantly lower than in the control group –  $49.18 \pm 3.23$  days in bed ( $p < 0.05$ ). There were no deaths in patients from both groups.

*Conclusions:* The results of the research show that the application of the proposed approaches to the optimization of surgical tactics and complex treatment of patients infected with pancreonecrosis allowed to reduce the number of postoperative wound complications by 42.1% and to shorten the duration treatment of patients in average of 8 days.

**Keywords:** local infected pancreonecrosis, treatment tactic.

Стаття надійшла 24.08.2017 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs02.04.091

УДК [616.24-007.272-036.12-057+616.12-008.331.1]-073.432.19-071.3

Меленевиц А. Я.

## ПРОГНОСТИЧНИЙ ПОТЕНЦІАЛ ФЕНОТИПУВАННЯ ХВОРИХ НА ХРОНІЧНЕ ОБСТРУКТИВНЕ ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ ПРОФЕСІЙНОЇ ЕТІОЛОГІЇ У ПОЄДНАННІ З ГІПЕРТОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ

Харківський національний медичний університет

melenevych@ukr.net

Проведено комплексне обстеження хворих на хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) професійної етіології 2 ступеня тяжкості у поєднанні з гіпертонічною хворобою, метою якого було визначення прогностичного потенціалу фенотипування в оцінюванні кардіоваскулярного ризику. Отримані дані свідчать про прогностичну значущість виділення фенотипів ХОЗЛ в оцінюванні ризиків несприятливих подій у майбутньому. Так, хворі з емфізематозним фенотипом продемонстрували нижчу толерантність до фізичних навантажень, схильність до десатурації під час шестихвилинного тесту з ходьбою, більш виражені задишку та втомлюваність. У пацієнтів із бронхітичним фенотипом достовірно частіше траплялись загострення протягом року. Гіпертонічна хвороба достовірно частіше супроводжує бронхітичний фенотип ХОЗЛ. Ознаки перевантаження лівих відділів серця характерні для хворих з фенотипом хронічного бронхіту. Пацієнти з фенотипом емфіземи мали достовірні ознаки перевантаження тиском правих відділів серця. Процеси ремоделювання міокарду відрізняються у різних фенотипів хворих, що підтверджено на підставі аналізу геометрії лівого шлуночка.

**Ключові слова:** ХОЗЛ, фенотипи, кардіоваскулярний ризик.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Стаття є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри внутрішніх та професійних хвороб: «Удосконалення оцінки кардіоваскулярного ризику при хронічному обструктивному захворюванні легень», № державної реєстрації 0116U004989.

**Вступ.** Хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) - одне з провідних захворювань за рівнем поширеності та смертності в сучасному світі. За останні десятиліття смертність від ХОЗЛ зросла на 28%, на відміну від світової тенденції до зниження рівня загальної смертності та смертності

від серцево-судинних захворювань. Актуальність проблеми ХОЗЛ зростає з кожним роком. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, близько 3 мільйонів смертей було спричинено саме ХОЗЛ у 2015 році (тобто, 5% всіх смертей у світі). Більше 90% летальних випадків від ХОЗЛ припадає на країни з низьким та середнім рівнем життя [9].

Більше 20% випадків ХОЗЛ обумовлені впливом професійних факторів [1]. З усіх професійних захворювань органів дихання до 75% припадає на захворювання, що супроводжуються обструкцією дихальних шляхів. Крім того, ранній розвиток обструктивного синдрому зустрічається у 90% хворих [6].

Найчастішими причинами смерті пацієнтів з ХОЗЛ є дихальна недостатність, серцево-судинні та онкологічні захворювання. Кожні 10% зниження ОФВ<sub>1</sub> призводять до зростання смертності від серцево-судинних захворювань на 28% і до збільшення частоти нефатальних коронарних подій на 20%. Більшість пацієнтів із легким і середньотяжким перебігом ХОЗЛ помирають не від дихальної недостатності, а від кардіоваскулярної патології [5, 7]. Більше ніж 50 % хворих на ХОЗЛ мають артеріальну гіпертензію, що також суттєво підвищує кардіоваскулярний ризик [3].

З кожним роком все більшу увагу приділяють персоналізованому лікуванню та індивідуальному прогнозуванню перебігу ХОЗЛ, бо різні за фенотипом хворі демонструють відмінності у характері перебігу захворювання та відповіді на терапію. Під фенотипом розуміють характерну рису або комбінацію рис, які відрізняють хворих на ХОЗЛ та пов'язані з клінічно значущими наслідками. Пошук найбільш важливих у прогностичному значенні критеріїв залишається головним завданням сучасної медицини. Своєчасне прогнозування подальшого перебігу ХОЗЛ та раціональна базована на фенотипах терапія - є запорукою успішного ведення хворих на ХОЗЛ та зниження смертності.

**Мета дослідження.** Визначити прогностичний потенціал фенотипування хворих на ХОЗЛ у поєднанні з гіпертонічною хворобою (ГХ) в оцінюванні кардіоваскулярного ризику на підставі вивчення структурно-функціональних змін міокарду.

**Об'єкт і методи дослідження.** У дослідження увійшли 51 пацієнт із захворюванням на ХОЗЛ професійної етіології 2 ступеня тяжкості, що знаходилися на лікуванні у клініці НДІ гігієни праці та професійних захворювань ХНМУ. Серед них переважно емфізематозний фенотип був встановлений у 27 хворих, бронхітичний – у 18 хворих та астма-ХОЗЛ перехресний синдром (АХПС) – у 6 хворих. У 43 хворих мала місце гіпертонічна хвороба (ГХ) II стадії. Всі пацієнти були обстежені в період ремісії, який характеризувався стабільними клінічними симптомами та показниками функції зовнішнього дихання. Всі пацієнти отримували стандартну базову терапію згідно стадії захворювання. Діагноз ХОЗЛ та його ступінь тяжкості встановлювали згідно до Наказу № 555 МОЗ України від 27 червня 2013 року. Всім хворим здійснили загальноклінічне та лабораторне обстеження, пульсоксиметрію, дослідження функції зовнішнього дихання, електрокардіографічне та ехокардіографічне дослідження. Оцінка тяжкості задишки проводилася за допомогою шкали G. Borg, для аналізу якості життя використовували тест з оцінки ХОЗЛ - COPD Assessment Test (CAT), за допомогою візуально-аналогових шкал оцінювали вираженість таких симптомів як, кашель, виділення мокротиння, втомлюваність. Ехокардіографічне дослідження проводилося на ультразвуковому апараті RADMIR (Ultima PA).

Від кожної людини отримано письмову згоду на проведення дослідження, згідно з рекомендаціями етичних комітетів з питань біомедичних досліджень, законодавства України про охорону здоров'я та Гельсінської декларації 2000 р., директиви Європейського товариства 86/609 стосовно участі людей у медико-біологічних дослідженнях.

Статистичну обробку отриманих даних проводили непараметричними методами статистики. Дані описової статистики подано у вигляді середнього арифметичного і стандартного відхилення або медіани та міжквартильного розмаху залежно від розподілу ознаки. Якісні показники представлені у вигляді абсолютних значень і відсотків. Вірогідність відмінностей у незалежних групах оцінювали за допомогою U-критерію Манна-Уїтні. Кореляційний аналіз виконували за допомогою критерію Спірмена. Усі статистичні тести були двобічними, відмінності вважали значущими за  $p < 0,05$ .

**Результати досліджень та їх обговорення.** У таблиці 1 наведена характеристика обстежених пацієнтів. Фенотипи хворих були визначені на

підставі аналізу клініко-анамнестичних, антропометричних та рентгенологічних даних. Найчастіше в клінічній практиці зустрічаються змішані форми ХОЗЛ, тому виділення фенотипів є достатньо умовним. Але на підставі комплексної оцінки можливо виокремити переважний фенотип для кожного хворого та спрогнозувати подальший перебіг захворювання. Все світове медичне співтовариство націлене на визначення найбільш прогностично значущих критеріїв захворювання. Так, ще у 2009 році в журналі «Ланцет» було опубліковано аналіз 57 проспективних довготривалих досліджень, проведених у Західній Європі та Північній Америці, націлених на визначення взаємозв'язку між індексом маси тіла (ІМТ) та причинами смерті 900000 дорослих. Рівень смертності був найнижчим у групі досліджуваних із ІМТ у діапазоні 22,5-25  $\text{кг}/\text{м}^2$ . Показники ІМТ нижчі за 22,5-25  $\text{кг}/\text{м}^2$  мали сильний зворотний зв'язок із смертністю від респіраторних причин, а найчастіше саме від ХОЗЛ, та з онкологічною смертністю, серед якої переважав рак легень. Зниження ІМТ на кожні 5  $\text{кг}/\text{м}^2$  асоціювалося з підвищенням смертності у 4 рази. До того ж, відомо, що зниження ІМТ є показником прогресування ХОЗЛ. Значення ІМТ вищі за 25  $\text{кг}/\text{м}^2$  мали сильний позитивний зв'язок із серцево-судинною смертністю, серед якої першу сходинку за частотою посіла ішемічна хвороба серця. Підвищення ІМТ на кожні 5  $\text{кг}/\text{м}^2$  асоціювалося зі зростанням ризику несприятливих кардіоваскулярних подій на 40% [2]. На підставі вищезазначених фактів можна припустити, що хворі з бронхітичним фенотипом ХОЗЛ, які частіше мають підвищений ІМТ, найчастіше страждають саме від серцево-судинних ускладнень, а емфізематозний фенотип з прогресуючим зниженням ІМТ тісно пов'язаний із прогресуванням захворювання та підвищенням ризику онкопатології.

Як видно, групи пацієнтів статистично не відрізнялись за віком та пилочним стажем. Стосовно розподілу за статтю мала місце тенденція до збільшення кількості чоловіків серед хворих з фенотипом емфіземи, на протигагу збільшення кількості жінок при АХПС. За ІМТ виявлено статистично значуще розходження між пацієнтами із емфізематозним та бронхітичним фенотипами, а також між бронхітичним фенотипом та АХПС. Окружність талії достовірно відрізнявся у хворих із фенотипами емфіземи та хронічного бронхіту. Статистично значущих відмінностей не було виявлено, але спостерігалась певна тенденція щодо зниження окружності плеча серед хворих з емфізематозним фенотипом. Хворі з переважанням бронхітичного фенотипу мали статистично значуще підвищення частоти загострень протягом року, на відміну від хворих із фенотипом емфіземи. Часті загострення діагностували на

підставі анамнестичних даних, що свідчили про наявність протягом року двох та більше середньоважких або важких загострень, які вимагають лікування системними кортикостероїдами та/або антибіотиками. Для того щоб відрізнити нове загострення від неефективно вилікуваного попереднього, встановлено, що період між загостреннями повинен становити не менше ніж 4 тижні після одужання від попереднього загострення або не менше 6 тижнів після початку загострення у хворого, який не отримував лікування з цього приводу. Фенотип з частими загостреннями підкреслює важливість розпитування хворого про перебіг захворювання і виявлення хворих, що мають показання до проти-запальної терапії, окрім бронходилатационої. Часті загострення можуть бути присутніми в будь-якому з фенотипів.

Результати шестихвилинного тесту з ходьбою (6-ХТзХ) та ступінь задишки за шкалою G. Borg після 6-ХТзХ виявили статистично значущі відмінності між хворими на емфізематозний та бронхітичний фенотипи. Хворі з фенотипом емфіземи продемонстрували зниження толерантності до фізичних навантажень та збільшення рівня задишки у порівнянні із бронхітичним фенотипом. Виявлені статистично значущі відмінності за рівнем сатурації (SpO<sub>2</sub>) після 6-ХТзХ між емфізематозним та бронхітичним фенотипами, а також між АХПС та бронхітичним фенотипом. Десатурація мала місце серед хворих із фенотипом емфіземи та АХПС. Під десатурацією розуміють зниження SpO<sub>2</sub> під час 6-ХТзХ більше ніж на 4% від початкового значення або нижче 90%. Десатурація пов'язана із більш швидким зниженням функції легень, вдвічі частішими

Таблиця 1 – Характеристика обстежених хворих

Показник	Клінічні групи ХОЗЛ за фенотипом (n=51)		
	Емфізематозний (n=27)	Бронхітичний (n=18)	АХПС (n=6)
Вік хворих, років Me (LQ, UQ)	58 (55; 62)	57 (55; 59)	62 (56; 64)
Чоловіки, абс. ч. (%)	22 (81,48)	13 (72,22)	2 (33,33)
Жінки, абс. ч. (%)	5 (18,52)	5 (27,78)	4 (66,67)
Чоловіки/жінки	4,4:1	2,6:1	0,5:1
Піловий стаж, років Me (LQ, UQ)	25 (16; 4)	27,75 (25; 30)	24 (20; 4)
ІМТ, кг/см <sup>2</sup> M±SD	26,9±3,42 <sup>*1</sup>	34,16±4,41 <sup>#</sup>	28,45±5,35
Окружність талії, см Me (LQ, UQ)	94,5 (86,5; 99,5) <sup>*</sup>	108 (95; 115)	97,5 (86; 99,5)
Окружність плеча, см Me (LQ, UQ)	31 (30; 31)	34 (31,5; 38)	32 (30; 34,5)
Частота загострень за рік	1±1,26 <sup>*</sup>	2,5±1,31	2,5±0,7
6-ХТзХ, м M±SD	375,07±13,74 <sup>*1</sup>	384,44±12,5	375±28,54
Ступінь задишки за шкалою G. Borg до 6-ХТзХ, бали M±SD	3,67±1,41	3,25±0,97	4,5±0,71
Ступінь задишки за шкалою G. Borg після 6-ХТзХ, бали M±SD	4,56±1,15 <sup>*1</sup>	3,61±1,09 <sup>#1</sup>	5,17±1,47
SpO <sub>2</sub> , % до 6-ХТзХ M±SD	97,52±0,51	97,89±0,58	97,33±0,82
SpO <sub>2</sub> , % після 6-ХТзХ M±SD	93,04±1,29 <sup>*1</sup>	94,78±0,81	93±1,26 <sup>*1</sup>
Десатурація	4,48±1,16 <sup>*1</sup>	3,11±0,58	4,33±0,82 <sup>*1</sup>
Вираженість продуктивного кашлю	1,41±0,62 <sup>*1</sup>	3,94±1,06 <sup>#1</sup>	1,83±1,17
Вираженість втомлюваності	4,11±1,28 <sup>*1</sup>	2,83±0,79	3,33±0,52
ГХ, абс. ч. (%)	21 (77,78) <sup>*</sup>	18 (100)	4 (66,67)

**Примітки:** \* - статистично значущі відмінності (p<0,05) порівняно з групою пацієнтів із бронхітичним фенотипом ХОЗЛ; <sup>\*1</sup> - статистично значущі відмінності (p<0,01) порівняно з групою пацієнтів із бронхітичним фенотипом ХОЗЛ; <sup>#</sup> - статистично значущі відмінності (p<0,05) порівняно з групою пацієнтів із АХПС; <sup>#1</sup> - статистично значущі відмінності (p<0,001) порівняно з групою пацієнтів із АХПС.

Таблиця 2 – Спірометричні показники пацієнтів

Показник	Клінічні групи ХОЗЛ за фенотипом (n=51)		
	Емфізематозний (n=27)	Бронхітичний (n=18)	АХПС (n=6)
ОФВ <sub>1</sub> , %	56 (53; 59) <sup>#1</sup>	54 (52; 59) <sup>#1</sup>	42 (39; 47)
ФЖЄЛ, %	65 (62; 67) <sup>#1</sup>	64 (63; 65) <sup>#1</sup>	56 (54; 59)
Індекс Тифно (ОФВ <sub>1</sub> /ЖЄЛ) 100%	66,54±8 <sup>#</sup>	67,95±3,23 <sup>#</sup>	61,42±5,72
МОШ <sub>25</sub> , л/с	49 (45;53) <sup>#</sup>	49 (46; 49) <sup>#1</sup>	38 (26; 47)
МОШ <sub>50</sub> , л/с	27 (25; 33) <sup>#1</sup>	27 (23; 29) <sup>#1</sup>	18 (16; 19)
МОШ <sub>75</sub> , л/с	37 (35;42) <sup>#</sup>	36 (34; 38)	30 (26; 34)
МОШ <sub>25-75</sub> , л/с	35,5 (32; 39) <sup>#1</sup>	33 (30; 38) <sup>#1</sup>	23,5 (20; 26)
Приріст ОФВ <sub>1</sub>	4,5±2,62 <sup>#1</sup>	3,62±1,58 <sup>#1</sup>	12,46±0,76

**Примітки:** <sup>#</sup> - статистично значущі відмінності (p<0,05) порівняно з групою пацієнтів із АХПС; <sup>#1</sup> - статистично значущі відмінності (p<0,001) порівняно з групою пацієнтів із АХПС; ОФВ<sub>1</sub> - об'єм форсованого видиху за першу секунду, ФЖЄЛ - форсована життєва ємність легень, МОШ: миттєві об'ємні швидкості повітряного потоку в мить видиху певної частки ФЖЄЛ (25 %, 50 %, 75 %) та середній показник між 25 та 75 %.

несприятливими подіями [4]. Вираженість продуктивного кашлю достовірно асоціювалася із фенотипом хронічного бронхіту. Втомлюваність була більш властива емфізематозному фенотипу, що доведено статистично. ГХ достовірно частіше супроводжувала бронхітичний фенотип ХОЗЛ.

Дані, що отримані під час спірометрії у групах,

наведені в **таблиці 2**. Статистично значущих відмінностей між емфізематозним та бронхітичним фенотипом не було виявлено. Достовірні відмінності за всіма спірометричними показниками спостерігались серед хворих на АХПС.

У **таблиці 3** наведений аналіз ехокардіографічного обстеження. Статистично значущі розходження

Таблиця 3 – Основні ехокардіографічні показники в пацієнтів

Показник	Клінічні групи ХОЗЛ за фенотипом (n=51)		
	Емфізематозний (n=27)	Бронхітичний (n=18)	АХПС (n=6)
Ліве передсердя, мм	39,15±3,23 <sup>*</sup>	43,22±4,32	40±3,35
МШПд, см	1,18±0,12 <sup>*</sup>	1,26±0,09	1,2±0,13
КДР <sub>лш</sub> , см	5,15±0,3 <sup>*1</sup>	5,6±0,48 <sup>#1</sup>	5,18±0,19
ЗСд, см	1,13±0,1 <sup>*</sup>	1,2±0,09	1,13±0,14
КСР <sub>лш</sub> , см	3,4 (3,1; 3,5) <sup>*1</sup>	3,7 (3,5; 4,1) <sup>#1</sup>	3,45 (3,2; 3,5)
КДО <sub>лш</sub> , мл	128 (119; 139) <sup>*1</sup>	155,5 (147; 179) <sup>#</sup>	133 (118; 135)
КСО <sub>лш</sub> , мл	47 (37; 53) <sup>*1</sup>	59,5 (53; 71) <sup>#</sup>	50 (42; 53)
ІММ ЛШ, г/м <sup>2</sup>	124,23±15,76 <sup>*1</sup>	145,74±15,09	132,62±31,09
ФВ ЛШ, %	62 (58; 66)	61,5 (59; 64)	61 (60; 67)
Праве передсердя, мм	39±4,54	38,94±5,13	39,33±3,67
Діаметр порожнини ПШ, мм	27,13±2,3 <sup>*1</sup>	29,33±2,23	28±1
Стінка ПШ, мм	5,5±0,73	5,55±0,69	5,8±0,45
Діаметр стовбура легеневої артерії, мм	24,41±1,08	24,29±1,45	24,33±1,21
Середній тиск у легеневій артерії, мм рт. ст	25 (21;28)	25,5 (25; 28)	25 (19; 28)
Нормальна геометрія ЛШ, абс. ч. (%)	3 (11,11)	-	1 (16,67)
Концентричне ремоделювання ЛШ, абс. ч. (%)	3 (11,11)	-	-
Концентричне гіпертрофія ЛШ, абс. ч. (%)	16 (59,26)	12 (66,67)	4 (66,66)
Ексцентрична гіпертрофія ЛШ, абс. ч. (%)	5 (18,52)	6 (33,33)	1 (16,67)

**Примітки:** <sup>\*</sup> - статистично значущі відмінності (p<0,05) порівняно з групою пацієнтів із бронхітичним фенотипом ХОЗЛ; <sup>\*1</sup> - статистично значущі відмінності (p<0,001) порівняно з групою пацієнтів із бронхітичним фенотипом ХОЗЛ; <sup>#</sup> - статистично значущі відмінності (p<0,05) порівняно з групою пацієнтів із АХПС; <sup>#1</sup> - статистично значущі відмінності (p<0,05) порівняно з групою пацієнтів із АХПС.

між групами спостерігаються за розміром лівого передсердя, товщиною міжшлуночкової перетинки у діастолу (МШПд), кінцевим діастолічним розміром лівого шлуночка (КДРлш), товщиною задньої стінки лівого шлуночка (ЗСд), кінцевим систолічним розміром лівого шлуночка (КСРлш), кінцевими діастолічним (КДОлш) і систолічним (КСОлш) об'ємами лівого шлуночка, індексом маси міокарда лівого шлуночка (ИММ ЛШ),  $г/м^2$  та за діаметром порожнини правого шлуночка (ПШ). Отримані результати свідчать про переважання лівих відділів серця у хворих з бронхітичним фенотипом. Ознаки переважання тиском правих відділів серця (товщина стінки ПШ  $> 5$  мм, діаметр порожнини ПШ  $< 30$  мм та МШПд  $> 1,1$  см) спостерігаються при емфізематозному фенотипі.

Групи пацієнтів статистично не розрізнялись за такими показниками: фракція викиду лівого шлуночка (ФВ ЛШ), розмір правого передсердя, товщина стінки ПШ, діаметр стовбура легеневої артерії, середній тиск у легеневій артерії.

Серед хворих на бронхітичний фенотип не було випадків нормальної геометрії та концентричного ремоделювання лівого шлуночка, усі хворі цієї групи мали концентричну або ексцентричну гіпертрофію, що свідчить про більш глибокі та прогностично несприятливі процеси ремоделювання міокарду лівого шлуночка. На противагу цьому серед хворих емфізематозного фенотипу траплялись випадки нормальної геометрії лівого шлуночка, а ексцентрична гіпертрофія спостерігалась рідше. Також нами були виявлені статеві особливості ремоделювання міокарду у хворих на ХОЗЛ. Серед жінок не було випадків нормальної геометрії та концентричного ремоделювання лівого шлуночка, що може свідчити про менш сприятливий прогноз щодо ризику кардіоваскулярних подій у майбутньому. Відомо, що збільшення маси міокарда лівого шлуночка на кожні  $39 г/м^2$  супроводжується підвищенням ризику виникнення несприятливих кардіоваскулярних подій на 40% [8].

У хворих з емфізематозним фенотипом виявлено позитивні кореляційні зв'язки між віком та товщиною ЗСд ( $r=0,44$ ;  $p<0,05$ ); пиловим стажем та діаметром порожнини ПШ ( $r=0,52$ ;  $p<0,05$ ); окружністю талії та КСОлш ( $r=0,7$ ;  $p<0,05$ ); окружністю плеча та середнім тиском у легеневій артерії ( $r=0,71$ ;  $p<0,05$ ); розміром лівого передсердя та МОШ<sub>75</sub> ( $r=0,52$ ;  $p<0,05$ ) та МОШ<sub>25-75</sub> ( $r=0,47$ ;  $p<0,05$ ). Негативна кореляція спостерігалась між ФВ та окружністю талії ( $r=-0,59$ ;  $p<0,05$ ) та ІМТ ( $r=-0,45$ ;  $p<0,05$ ); діаметром стовбура легеневої артерії та ОФВ<sub>1</sub> ( $r=-0,45$ ;  $p<0,05$ ), та МОС<sub>50</sub> ( $r=-0,46$ ;  $p<0,05$ ), та МОШ<sub>75</sub> ( $r=-0,46$ ;  $p<0,05$ ) та МОШ<sub>25-75</sub> ( $r=-0,49$ ;

$p<0,05$ ); товщиною стінки ПШ та МОШ<sub>25-75</sub> ( $r=-0,51$ ;  $p<0,05$ ).

Для бронхітичного фенотипу встановлені позитивні кореляційні зв'язки між окружністю талії та КДРлш ( $r=0,89$ ;  $p<0,05$ ), та КДОлш ( $r=0,86$ ;  $p<0,05$ ), та діаметром порожнини ПШ ( $r=0,97$ ;  $p<0,05$ ) та діаметром стовбура легеневої артерії ( $r=0,78$ ;  $p<0,05$ ). Негативна кореляція спостерігалась між віком та ІМТ ( $r=-0,58$ ;  $p<0,05$ ); частотою загострень протягом року та ОФВ<sub>1</sub> ( $r=-0,79$ ;  $p<0,05$ );

У пацієнтів з АХПС виявлено позитивні кореляційні зв'язки між пиловим стажем та розміром лівого передсердя ( $r=0,85$ ;  $p<0,05$ ); ІМТ та товщиною МШПд ( $r=0,97$ ;  $p<0,05$ ) та товщиною ЗСд ( $r=0,97$ ;  $p<0,05$ ). Негативна кореляція спостерігалась між діаметром стовбура легеневої артерії та ФЖЕЛ ( $r=-0,88$ ;  $p<0,05$ ), та ОФВ<sub>1</sub> ( $r=-0,88$ ;  $p<0,05$ ) та МОС<sub>25</sub> ( $r=-0,94$ ;  $p<0,05$ ).

**Висновки.** Отримані нами дані свідчать про прогностичну значущість виділення фенотипів ХОЗЛ в оцінюванні майбутніх ризиків несприятливих подій у майбутньому. Так, хворі з емфізематозним фенотипом продемонстрували нижчу толерантність до фізичних навантажень, більш виражені задишка та втомлюваність, схильність до десатурації під час 6-ХТЗХ. У пацієнтів із бронхітичним фенотипом достовірно частіше траплялись загострення протягом року, що вимагали лікування системними кортикостероїдами та/або антибіотиками. ГХ достовірно частіше супроводжувала бронхітичний фенотип ХОЗЛ. Ознаки переважання лівих відділів серця характерні для хворих з фенотипом хронічного бронхіту. Пацієнти з фенотипом емфіземи мали достовірні ознаки переважання тиском правих відділів серця. Процеси ремоделювання міокарду відрізняються у різних фенотипів хворих, що підтверджено на підставі аналізу геометрії ЛШ.

При емфізематозному фенотипі найбільшу прогностичну значущість щодо оцінювання кардіоваскулярного ризику мали пиловий стаж та спірометричні дані - ОФВ<sub>1</sub>, МОС<sub>50</sub>, МОШ<sub>75</sub> і МОШ<sub>25-75</sub>. Для бронхітичного фенотипу найбільш значущими критеріями виявилися окружність талії та збільшення частоти загострень протягом року. При АХПС збільшення пилового стажу та ІМТ, а також зменшення спірометричних показників - ФЖЕЛ, ОФВ<sub>1</sub> і МОС<sub>25</sub> асоціювалися зі збільшенням кардіоваскулярного ризику.

**Перспективи подальших досліджень** – пошук найбільш прогностично значущих критеріїв для різних фенотипів ХОЗЛ з метою ранньої оцінки ризику майбутніх несприятливих подій на підставі комплексного аналізу окремих ланок патогенезу ХОЗЛ.

## References

1. Chuchalin AG, redaktor. *Hronicheskaja obstruktivnaja bolezn' legkih: prakticheskoe rukovodstvo dlja vrachej*. Moskva, 2004. 61 s. [Russian]
2. Prospective Studies Collaboration, Whitlock G, Lewington S, Sherliker P, Clarke R, Emberson J, Halsey J, Qizilbash N, Collins R, Peto R. Body-mass index and cause-specific mortality in 900 000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies. *Lancet*. 2009 March 28; 373 (9669): 1083-96. PMID: 19299006. PMCID: PMC2662372. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)60318-4.
3. Divo M, Cote C, de Torres JP, Casanova C, Marin JM, Pinto-Plata V, Zulueta J, Cabrera C, Zagaceta J, Hunninghake G, Celli B. Comorbidities and risk of mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012 Jul 15; 186 (2): 155-61. PMID: 22561964. DOI: 10.1164/rccm.201201-0034OC.
4. Enright PL. Oxygen desaturation during a 6-min walk identifies a COPD phenotype with an increased risk of morbidity and mortality. *Eur Respir J*. 2016; 48: 1–2.
5. Finkelstein MM, Chapman KR, McIvor RA, Sears MR. Mortality among subjects with chronic obstructive pulmonary disease or asthma at two respiratory disease clinics in Ontario. *Can Respir J*. 2011 Nov-Dec; 18 (6): 327–32. PMID: 22187688. PMCID: PMC3267622.
6. Kraïm-Leleu M, Lesage FX, Drame M, Lebargy F, Deschamps F. Occupational Risk Factors for COPD: A Case-Control Study. *PLoS One*. 2016 Aug 3; 11 (8): e0158719. PMID: 27487078. PMCID: PMC4972406. doi: 10.1371/journal.pone.0158719.
7. Sin DD, Man SF. Chronic obstructive pulmonary disease as a risk factor for cardiovascular morbidity and mortality. *Proc Am Thorac Soc*. 2005; 2 (1): 8-11. PMID: 16113462. DOI: 10.1513/pats.200404-032MS.
8. Verdecchia P, Carini G, Circo A, Dovellini E, Giovannini E, Lombardo M, Solinas P, Gorini M, Maggioni AP. Left ventricular mass and cardiovascular morbidity in essential hypertension: the MAVI study. *J Am Coll Cardiol*. 2001 Dec; 38 (7): 1829-35. PMID: 11738281.
9. World Health Organization. Chronic obstructive pulmonary disease [Internet]. Fact sheet, November 2016. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs315/en/>.

УДК [616.24-007.272-036.12-057+616.12-008.331.1]-073.432.19-071.3

**ПРОГНОСТИЧЕСКИЙ ПОТЕНЦИАЛ ФЕНОТИПИРОВАНИЯ БОЛЬНЫХ ХОЗЛ ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ ЭТИОЛОГИИ В СОЧЕТАНИИ С ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ**

**Меленевич А. Я.**

**Резюме.** Проведено комплексное обследование больных хроническим обструктивным заболеванием легких (ХОЗЛ) профессиональной этиологии 2 степени тяжести в сочетании с гипертонической болезнью, целью которого было определение прогностического потенциала фенотипирования в оценке сердечно-сосудистого риска. Полученные данные свидетельствуют о прогностической значимости выделения фенотипов ХОЗЛ в оценке рисков неблагоприятных событий в будущем. Так, больные с эмфизематозным фенотипом продемонстрировали снижение толерантности к физическим нагрузкам, склонность к десатурации во время 6-минутного теста с ходьбой, более выраженные одышку и усталость. У пациентов с бронхитическим фенотипом достоверно чаще встречались обострения в течение года. Гипертоническая болезнь достоверно чаще сопровождается бронхитическим фенотипом ХОЗЛ. Признаки перегрузки левых отделов сердца характерны для больных с фенотипом хронического бронхита. Пациенты с фенотипом эмфиземы имели достоверные признаки перегрузки давлением правых отделов сердца. Процессы ремоделирования миокарда отличаются у разных фенотипов больных, что подтверждено результатами анализа геометрии ЛЖ.

**Ключевые слова:** ХОЗЛ, фенотипа, сердечно-сосудистый риск.

UDC [616.24-007.272-036.12-057+616.12-008.331.1]-073.432.19-071.3

**Prognostic Potential of Phenotyping of Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease of Occupational Etiology in Combination with Hypertension**

**Melenevych A. Ya.**

**Abstract.** Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a heterogeneous disease of the lungs with systemic manifestations which affect the phenotypic expression of the disease, its course and outcomes. COPD is associated with significant morbidity and mortality globally.

*The aim* of this investigation was to determine the predictive potential of phenotyping of patients with COPD in combination with hypertension in the evaluation of cardiovascular risk based on the study of structural and functional changes of heart.

*Materials and methods.* The study included 51 patients with COPD of occupational etiology 2nd degree of severity who were treated at the clinic of the Institute of Occupational Hygiene and Occupational Diseases of the KhNMU. Among them, the most prevalent emphysematous phenotype was detected in 27 patients, bronchial – in 18 patients and asthma-COPD overlap syndrome (ACOS) – in 6 patients. 43 patients had hypertension stage II. All patients performed general clinical examinations, laboratory investigations, pulse oximetry, spirometry, electrocardiographic and echocardiographic investigations.

*Results.* According to BMI, there was a statistically significant difference between patients with emphysematous and bronchial phenotypes, as well as between the bronchial phenotype and ACOS. The waist circumference significantly differed in patients with phenotypes of emphysema and chronic bronchitis. Patients with predominance of bronchial phenotype had a statistically significant increase in the frequency of exacerbations during the year, in contrast to patients with emphysema phenotype. The results of the six-minute walking test (6-MWT) and the degree of shortness of breath on the G. Borg scale after 6-MWT revealed statistically significant differences between patients with emphysematous and bronchial phenotypes. Patients with a phenotype of emphysema demonstrated a decrease in the tolerance to physical activity and an increase in shortness of breath compared with the bronchial phenotype. We revealed statistically significant differences in the degree of saturation (SpO<sub>2</sub>) after 6-MWT between the emphysematous and bronchial phenotypes, as well as between ACOS and bronchial phenotype. Desaturation was among the patients with the phenotype of emphysema and ACOS. The severity of productive cough is strongly associated with the phenotype of chronic bronchitis. Fatigue is more characteristic of the emphysematous phenotype, proven statistically. Hypertension significantly more often accompanies the bronchial phenotype of COPD. The obtained results indicate an overload of the left heart in patients with a bronchial phenotype. Signs of overloading by pressure of the right heart are observed in the emphysematous phenotype patients.

*Conclusions.* The data which we have received show the prognostic significance of the allocation of COPD phenotypes in assessing the future risks of adverse events. Prospects for further research are the search for the most prognostically relevant criteria for various COPD phenotypes in order to early assess the risk of future adverse events based on a comprehensive analysis of individual components of the pathogenesis of COPD.

**Keywords:** COPD, phenotypes, cardiovascular risk.

Стаття надійшла 19.08.2017 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs02.04.098

УДК 616.211/.216-002.2-006.5-078:57.083.3

Онщенко А. І.

## ДІАГНОСТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ ВМІСТУ ІНТЕРЛЕЙКІНУ-12 У КРОВІ ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ПОЛІПОЗНИЙ РИНОСИНУЇТ

Харківський національний медичний університет, м. Харків

onishchenkoai@ukr.net

У результаті проведеного дослідження встановлено, що у хворих на хронічний поліпозний риносинусит підвищується вміст ІЛ-12 у сироватці крові більш ніж у 2 рази у порівнянні з контрольною групою. З метою вивчення діагностичного значення ІЛ-12 було проведено ROC-аналіз та виявлено, що інформативним діагностично значущим показником сироваткового ІЛ-12 є рівень вище 10,82 пг/мл. Чутливість методу становила 87,5%, показник специфічності досягав 80%. Значення показника площі під ROC-кривою (AUC) дорівнювало  $0,97 \pm 0,03$ . Показник достовірності дорівнював 0,002, а значення 95% довірчого інтервалу коливалися в межах 0,91-1,03. Грунтуючись на отриманих даних, можна запропонувати застосування визначення вмісту ІЛ-12 у сироватці крові хворих на поліпозний риносинусит з метою діагностичного тесту.

**Ключові слова:** хронічний поліпозний риносинусит, цитокіни, інтерлейкін-12, запалення, пацієнти.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Результати, що висвітлюються у статті, були отримані у ході проведення НДР «Вивчення та моделювання гострих та хронічних патологічних процесів ЛОР-органів для підвищення ефективності їх лікування», № державної реєстрації 0116U004985.

**Вступ.** Імунні процеси в організмі людини відрізняються складністю, комплексністю та скоординованістю. Ключову роль у регуляції імунних реакцій відіграють білки цитокіни, що регулюють інтенсивність імунної відповіді і забезпечують взаємодію імуннокомпетентних клітин. Цитокіни беруть участь у патогенезі ряду запальних і аутоімунних захворювань [7]. Клінічне значення моніторингу цитокінового профілю визначається кореляцією їх концентрації з активністю запального процесу, що дозволяє запідозрити загострення патологічного процесу раніше появи клінічних ознак і змін стандартних лабораторних показників, що виступають у ролі діагностичних критеріїв [1]. Таким чином, цитокіни є зручними і привабливими маркерами неінвазивної діагностики запальних захворювань. Також

визначення рівня сироваткових цитокінів може використовуватися з метою своєчасної корекції лікування [5].

У даний час активно вивчається роль цитокінів у патогенезі хронічного риносинусита. Численні дослідження показують, що цитокінова ланка відіграє значну роль в реалізації хронічного запалення при риносинуситі і дане захворювання характеризується підвищенням різних про- і протизапальних цитокінів у сироватці крові і змивах з білянососових пазух [2, 3, 4, 6]. Однак роль цитокінової ланки імунітету у патогенезі хронічного поліпозного риносинусита розкрита недостатньо і потрібне подальше вивчення даної проблеми для вдосконалення діагностики.

Одним з потенційних діагностичних маркерів хронічного поліпозного риносинусита може служити інтерлейкін-12 (ІЛ-12), який являє собою гетеродимерний цитокін, що складається з двох субодиниць - р35 і р40 [7]. ІЛ-12 секретується різними типами гемопоетичних клітин, проте основними фізіологічними продуцентами цього білку є антигенпрезентуючі клітини, такі як дендритні клітини і макрофаги. Зв'язування ІЛ-12 з його високоафінним рецептором (ІЛ-12R $\beta$ 1/ІЛ-12R $\beta$ 2), який експресується на активованих Т-клітинах, НК-клітинах і дендритних клітинах, активує TYK2 (тирозинкіназа 2), JAK2 і STAT шляхи. Основні фізіологічні ефекти ІЛ-12 реалізуються через STAT4. ІЛ-12 індукує диференціювання CD4<sup>+</sup> клітин в Th1 клітини [8], що і зумовлює значну роль даного цитокіну у патогенезі хронічного риносинуситу.

**Метою роботи** було вивчення діагностичної значущості визначення рівня ІЛ-12 в крові хворих на хронічний поліпозний риносинусит.

**Матеріали та методи дослідження.** Для проведення дослідження нами було обстежено двадцять хворих на хронічний поліпозний риносинусит, що знаходилися на стаціонарному лікуванні в оториноларингологічному відділенні Обласної клінічної лікарні м. Харкова. Діагноз верифікували клініко-інструментальними методами відповідно до Міжнародної класифікації хвороб десятого перегляду (МКБ-10). Критеріями виключення були відмова

хворих брати участь у нашому дослідженні. Виключалися також вагітні жінки, хворі на будь-які соматичні гострі або хронічні захворювання, гіпертонічну хворобу, ендокринні та онкологічні захворювання. Робота виконувалася з дотриманням нормативних документів комісії з медичної етики і біоетики, що розроблені з урахуванням положень Конвенції Ради Європи «Про захист прав людини і людської гідності в зв'язку з застосуванням досягнень біології та медицини: Конвенція про права людини та біомедицини (ETS № 164)» від 04.04.1997 р і Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації (2008 г.). Кожен пацієнт підписував інформовану згоду на участь у дослідженні. Контрольна група включала 20 соматично здорових людей.

У ході дослідження визначали рівень ІЛ-12 у сироватці крові хворих за допомогою імуноферментного методу, використовуючи набір фірми "Orgenium" (Фінляндія), на аналізаторі "Awareness Technology Stat Fax 303 Plus Microstrip Reader" (США).

Отримані в результаті дослідження дані оброблялися статистично за допомогою комп'ютерної програми «Graph Pad Prism 5». Для порівняння показників двох незалежних груп використовувався метод розрахунку непараметрического U критерію Манна-Уїтні. Граничним значенням статичної значущості отриманих результатів вважалося  $p < 0,05$ .

Оцінка діагностичної ефективності ІЛ-12 проведена методом ROC-аналізу з розрахунком площі під кривими (AUC - Area Under Curve). Чим ближче крива до діагоналі (AUC = 0,5), тим нижче діагностична цінність показника, чим ближче площа під кривою до 1, тим ефективніший є діагностичний тест. Результати ROC-аналізу представлені із зазначенням значення площі (AUC) під кривою, достовірності ( $p < 0,05$ ), 95% довірчого інтервалу.

#### Результати дослідження та їх обговорення.

У ході дослідження встановлено, що у хворих на хронічний поліпозний риносинусит статистично достовірно ( $p < 0,001$ ) підвищується вміст ІЛ-12 у

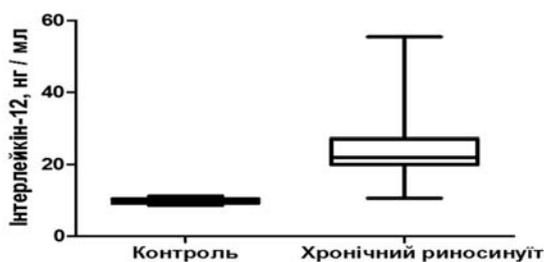


Рис. 1. Вміст ІЛ-12 у сироватці крові хворих на хронічний поліпозний риносинусит

сироватці крові більш ніж у 2 рази у порівнянні з контрольною групою. Рівень ІЛ-12 у контролі склав 9,42 (9,16; 10,43) пг/мл, а у пацієнтів з зазначеною патологією вміст цитокіну досягав 19,48 (14,65; 25,20) пг/мл (рис. 1).

При проведенні ROC-аналізу з метою вивчення діагностичного значення ІЛ-12 ми виявили, що інформативним діагностично значущим показником сироваткового ІЛ-12 є рівень вище 10,82 пг/мл. При цьому чутливість методу була досить висока і становила 87,5%, а показник специфічності досягав 80% (рис. 2). Значення показника площі під ROC-кривою (AUC) дорівнювало  $0,97 \pm 0,03$ . Показник достовірності ( $p$ ) дорівнював 0,002, а значення 95% довірчого інтервалу коливалися в межах 0,91 - 1,03.

Ґрунтуючись на отриманих даних, можна запропонувати застосування визначення вмісту ІЛ-12 у сироватці крові хворих на поліпозний риносинусит з метою діагностичного тесту. Таким чином, ми пропонуємо використовувати детекцію сироваткової концентрації даного цитокіну в якості додаткового діагностичного критерію при постановці діагнозу хронічного поліпозного риносинуситу. Також даний критерій можна використовувати для моніторингу ефективності лікування хворих на хронічний поліпозний риносинусит. Ознакою позитивної динаміки лікування може слугувати зниження величини ІЛ-12 у сироватці крові до рівня 10,82 пг/мл.

#### Висновки

1. У хворих на хронічний поліпозний риносинусит статистично достовірно підвищуються сироваткова концентрація цитокіну ІЛ-12 у 2 рази.
2. Рівень ІЛ-12 у пацієнтів вище 10,82 пг/мл є діагностично значущим при хронічному поліпозному риносинуситі. Чутливість методу дорівнює 87,5%, а специфічність - 80%.

#### Перспективи подальших досліджень.

Отримані результати дослідження обґрунтовують перспективу подальшого вивчення особливостей цитокінового спектру у крові хворих на хронічний поліпозний риносинусит.

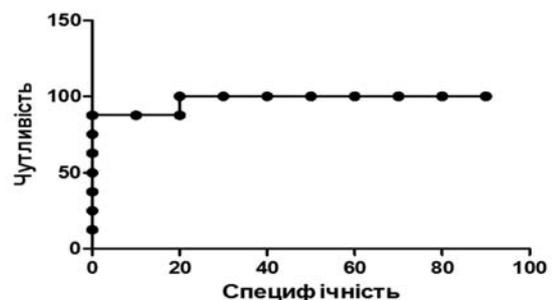


Рис. 2. Чутливість та специфічність сироваткового рівня ІЛ-12 у діагностиці хронічного поліпозного риносинусита

## References

1. Gusev EYu, Ivanov DV, Sokolova LA, Kamkina LN. Diagnostic value of cytokines in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology and family medicine*. 2009; 2 (56): 78-82. [Russian].
2. Kudaibergenova SF, Nogayev N, Kamalbekov A. Cytokine profile in polypous rhinosinusitis. *Bulletin of KazNMU*. 2013; 4 (1): 155-157. [Russian].
3. Nakonechnaya OA, Onischenko AI. The content of interleukin-8 and matrix metalloproteinase-9 in the blood of patients with exacerbation of chronic purulent and polyposic rhinosinuitis. *Actual Problems of Medicine: Republican Scientific-Practical Conference with International Participation, Gomel, 3-4 November 2016*. Gomel: GomGMU. 2016; 1: 101-6. [Russian].
4. Onischenko AI, Nakonechna OA, Tkachenko AS, Kalashnik YuM. The content of MCP-1 and MMP-9 in blood serum of patients with chronic polypoid rhinosinusitis. *The Journal of VN Karazin Kharkiv National University. Series "Medicine"*. 2017; 33: 23-6. [Ukrainian].
5. Millán O, Brunet M. Cytokine-based immune monitoring. *Clin Biochem*. 2016; 49 (4-5): 338-46. PMID: 26800778. DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2016.01.004
6. Shah SA, Ishinaga H, Takeuchi KJ. Pathogenesis of eosinophilic chronic rhinosinusitis. *J Inflamm (Lond)*. 2016; 13: 11. PMID: 26800778. doi: 10.1186/s12950-016-0121-8.
7. Siebert S, Tsoukas A, Robertson J, McInnes I. Cytokines as therapeutic targets in rheumatoid arthritis and other inflammatory diseases. *Pharmacol Rev*. 2015; 67 (2): 280-309. PMID: 25697599. doi: 10.1124/pr.114.009639.
8. Sun L, He C, Nair L, Yeung J, Egwuagu CE. Interleukin 12 (IL-12) family cytokines: Role in immune pathogenesis and treatment of CNS autoimmune disease. *Cytokine*. 2015; 75 (2): 249-55. PMID: 25796985. PMID: 25796985. PMID: 25796985. doi: 10.1016/j.cyto.2015.01.030.

УДК 616.211/.216-002.2-006.5-078:57.083.3

### ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ СОДЕРЖАНИЯ ИНТЕРЛЕЙКИНА-12 В КРОВИ БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКИМ ПОЛИПОЗНЫМ РИНОСИНИТИТОМ

Онищенко А. И.

**Резюме.** В результате проведенного исследования установлено, что у больных хроническим полипозным риносиницитом повышается содержание ИЛ-12 в сыворотке крови более чем в 2 раза по сравнению с контрольной группой. С целью изучения диагностического значения ИЛ-12 был проведен ROC-анализ и обнаружено, что информативным диагностически значимым показателем сывороточного ИЛ-12 является уровень выше 10,82 пг/мл. Чувствительность метода составила 87,5%, показатель специфичности достигал 80%. Значение показателя площади под ROC-кривой (AUC) равнялось 0,97 ± 0,03. Показатель достоверности равен 0,002, а значение 95% доверительного интервала колебались в пределах 0,91 - 1,03. Основываясь на полученных данных, можно предложить применение определения содержания ИЛ-12 в сыворотке крови больных полипозным риносиницитом с целью диагностического теста.

**Ключевые слова:** хронический полипозный риносиницит, цитокины, интерлейкин-12, воспаления, пациенты.

UDC 616.211/.216-002.2-006.5-078:57.083.3

### Diagnostic Significance of Interleukin-12 in Blood of Patients with Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps

Onishchenko A.

**Abstract.** Immune processes in humans are complex, integrated and coordinated. A key role in the regulation of immune responses is played by cytokine proteins that regulate the intensity of the immune response and interaction of immune cells. Cytokines are involved in the number of inflammatory and autoimmune diseases pathogenesis. Interleukin-12 (IL-12) can serve as one of the potential diagnostic markers of chronic rhinosinusitis with nasal polyps. IL-12 induces the differentiation of CD4+ cells to Th1 cells, which underlies the significant role of this cytokine in the pathogenesis of chronic rhinosinusitis.

*The aim* of our study was to examine the diagnostic significance of the level of IL-12 determining in blood of patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps.

*Materials and methods.* Twenty patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps were examined. The control group consisted of twenty somatically healthy people. The IL-12 content in blood serum was determined by ELISA. To register the optical density of solutions, the Awareness Technology Stat Fax 303 Plus Microstrip Reader was used. The data obtained during the research were statistically processed using the Graph Pad Prism 5 application.

*Results and discussion.* It was found out that the content of IL-12 in serum was statistically significantly 2 times higher in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps compared to the control group. The level of IL-12 in the control group reached 9.42 (9.16; 10.43) pg/ml, while in patients with the pathology studied in the research the cytokine level was 19.48 (14.65; 25.2) pg/ml. ROC-analysis was used to study the diagnostic significance of measuring blood IL-12 levels. It revealed that the informative diagnostic level of serum IL-12 level is above 10.82 pg/ml. This sensitivity is quite high and reaches 87.5%, and its specificity is 80%.

*Conclusions.* Patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps have significantly increased serum concentrations of IL-12. IL-12 levels are 2 times higher than in healthy individuals. The level of IL-12 in patients above 10.82 pg/ml is diagnostically significant in chronic rhinosinusitis with nasal polyps.

**Keywords:** chronic rhinosinusitis with nasal polyps, cytokines, interleukin-12, inflammation, patients.

Стаття надійшла 22.08.2017 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs02.04.102

УДК 616.379-008.64:616.155.191]-072:616.717

Песоцкая Л. А.<sup>1</sup>, Гетман М. Г.<sup>1</sup>, Симонова Т. А.<sup>1</sup>,

Евстигнеев И. В.<sup>1</sup>, Замотаева Т. В.<sup>2</sup>

## ОЦЕНКА ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ БОЛЬНЫХ ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНОЙ АНЕМИЕЙ ПО ДАННЫМ СТАНДАРТНЫХ ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫХ МЕТОДОВ И КИРЛИАНОГРАФИИ

<sup>1</sup>ДУ «Днепропетровская медицинская академия МОЗ Украины», Днепр

<sup>2</sup>Дорожная клиническая больница ст. Днепропетровск, Днепр

lpesotskaya23@gmail.com

В работе представлены результаты обследования 35 пациентов с железодефицитной анемией инструментальными методами: ЭКГ, спирометрия, кирлианография пальцев рук на рентгеновской пленке для оценки функционального и энергетического состояния организма на фоне гипоксии. Изменения клеточного метаболизма по данным кирлианограмм не коррелировали со степенью тяжести анемии. В ряде случаев выявлено несоответствие между степенью функциональных изменений по данным ЭКГ и функцией внешнего дыхания. Установлены закономерности между типом кирлиановского свечения пальцев рук пациента и функциональным состоянием со стороны сердца и дыхательной системы.

**Ключевые слова:** анемия, ЭКГ, спирометрия, кирлианография, метаболизм.

**Введение.** Из литературы известны функциональные нарушения сердечной деятельности и внешнего дыхания на фоне гипоксии тканей у больных железодефицитной анемией (ЖДА). По данным различных авторов миокардиодистрофия с изменением показателей ЭКГ встречается в 85% случаев пациентов ЖДА. Из них уплощенный, отрицательный зубец Т - в 70 % случаев [8, 9, 11]. В 30% случаев встречается уширение интервала QRS и умеренное горизонтальное снижение интервала ST в грудных отведениях [1, 2, 5]. В 20 % случаев при ЖДА встречаются предсердные и желудочковые экстрасистолы, иногда АВ-блокады 1 степени [6, 9]. Отмечаются также изменения в таких показателях спирометрии, как ЖЕЛ (жизненная ёмкость легких) и ОФВ1 (объем форсированного выдоха за 1 сек) из-за одышки, которую испытывают пациенты. Уменьшение этих показателей связаны с различной степенью тяжести анемии. Умеренные и тяжелые изменения показателей спирометрии отмечаются в 55 % случаев ЖДА [7].

Однако, данных о комплексном обследовании пациентов при ЖДА с целью оценки степени гипоксических проявлений со стороны жизненно важных органов в целом и их функционального состояния, связанного с изменениями в клеточном энергетическом метаболизме на фоне гипоксии, что имеет практическое значение, мы не встретили.

Используя метод фотографирования на рентгеновской пленке усиленной в поле высокого напряжения естественной фотонной эмиссии пальцев рук человека [4], известного как эффект Кирлиан [3], доктор П. Мандел сформулировал положение о существовании колебательного контура между клеточными и энергетическими функциями в организме [12]. Последние в ультрафиолетовой части спектра при кирлиан-фотографировании фиксирует Ро-пленка. Следовательно, применение кирлианографии возможно для изучения состояния клеточного метаболизма.

**Целью исследования** было сравнить показатели ЭКГ, спирометрии, кирлианографии пальцев рук у пациентов с ЖДА для оценки функционального состояния организма.

**Материал и методы исследования.** Обследовали 35 пациентов с ЖДА в возрасте от 21 до 46 лет, из них 10 мужчин и 25 женщин. По степени тяжести анемии пациенты были разделены на группы: 1 гр. – с Нв более 80 г/л (в среднем 92 г/л), 17 человек; 2 гр. – с Нв менее 80 г/л (в среднем 70 г/л), 18 человек. Причиной анемии были маточные кровопотери у женщин и геморроидальные или желудочно-кишечные у мужчин.

От каждого человека получено письменное согласие на проведение исследования, согласно рекомендациям этических комитетов по вопросам биомедицинских исследований, законодательства Украины об охране здоровья и Хельсинкской декларации 2000 г., директивы Европейского общества 86/609 об участии людей в медико-биологических исследованиях.

Проводили стандартные клинико-гематологические, биохимические исследования крови, ЭКГ, для оценки функции внешнего дыхания спирографию. Для кирлианографии пальцев рук пациентов, которые находились на стационарном лечении, использовали прибор «Кирлиан-биоэлектрограф», рентгеновскую пленку, стандартные условия ее проявки.

В норме корона излучений вокруг пальцев рук представлена внутренним сплошным овалом, средним стримерным слоем с четко различимым рисунком, наружным слоем тонких излучений (люминесценция) (рис. 1а). На основе диагностических карт П. Мандела, К. Короткова и собственных исследований [12, 4, 10], в короне излучений нами выбрана совокупность следующих патологических признаков: выпадения стримеров, непостоянство их рисунка на одних и тех же пальцах разных рук, что характерно для эмоциональной лабильности, вегетативной и эндокринной дисрегуляции (эндокринный тип свечения по П. Манделу) (рис. 1б); точечные выпячивания в короне излучений (токсический тип свечения), что характеризует напряжение клеточного метаболизма (рис. 1в); уплотнение рисунка стримеров короны излучений с увеличением площади засветки, что соответствует дистрофическим изменениям, переструктурированию тканей (дегенеративный тип свечения) (рис. 1г).

#### Результаты исследований и их обсуждение.

Клинически гипоксические проявления у пациентов были в виде одышки и сердцебиения, при этом в первой группе они менее выражены, чем во второй.

По показателям ЭКГ проанализировали функциональное состояние сердечно-сосудистой системы пациентов в сопоставлении с функциональным состоянием внешнего дыхания и по данным спирографии.

На ЭКГ были выявлены признаки дистрофии миокарда в виде отрицательного или уплощенного зубца Т у 7 чел. (41%) больных 1-ой группы и у всех пациентов 2-й группы.

Наряду с миокардиодистрофией, нарушения процессов возбудимости миокарда в виде экстрасистол встречались у 2-х пациентов 1-ой группы (12 %) и у 3-х пациентов 2-й группы (17 %). Нарушения электрической проводимости миокарда в виде АВ-блокады 1 степени и желудочковой или предсердной экстрасистол наблюдали у 2-х чел. 1 группы (17 %) и у 5 чел. 2-ой группы (28 %). В обеих группах пациенты с этими изменениями на ЭКГ были старше 40 лет, с анемией в анамнезе более 10 лет, ежегодными обострениями.

У больных с дистрофическими изменениями миокарда без других патологических изменений на ЭКГ при исследовании функции внешнего дыхания выявили следующее. Снижение ОФВ1 от 79 % до 70 % было у 3-х чел. 1 группы (17 %), ОФВ1 менее 70 % у них не встречалась. У всех пациентов 2-й группы ОФВ1 было снижено. ОФВ1 более 70 % было у 4 чел. (22 %), ОФВ1 50 – 69 % было у 6 чел. (33 %), при этом была ЖЕЛ менее 80 %, индексе Тиффно (ОФВ1/ЖЕЛ) - менее 75 %.

В то же время, у 4-х пациентов из 10 чел. 1-й группы показатели спирограммы свидетельствовали о нарушении функции внешнего дыхания без каких-либо патологических изменений на ЭКГ. В частности, была снижена ОФВ1 от 79 % до 75 % (нарушения вентиляционной функции легких легкой степени тяжести).

Признаки сочетания миокардиодистрофии с нарушениями проводимости или возбудимости на ЭКГ наблюдали у 8 пациентов 2-й группы (44 %). На спирограмме у 6 чел. из них (75 %) было снижение ОФВ1 менее 70 %, ЖЕЛ менее 80 %, индекс Тиффно 40 – 60 %.

Таким образом, функциональные изменения со стороны сердца и внешнего дыхания не всегда коррелировали с показателями степени анемии.

Важным для назначения адекватной терапии является состояние резервов компенсаторных реакций адаптации со стороны органов дыхания и сердечно-сосудистой системы, которые отражают

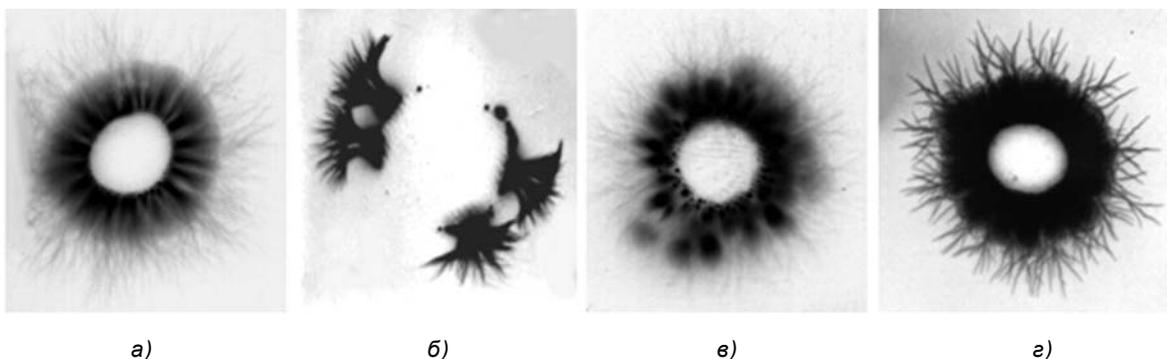


Рис. 1. Различные типы кирлиановского свечения короны вокруг пальцев рук человека

Таблица – Результаты кирлианографического исследования пальцев рук пациентов с ЖДА

Группы пациентов	Тип свечения	Всего чел.	Эндокринный тип		Токсический тип		Дегенеративный тип	
			Чел.	%	Чел.	%	Чел.	%
1	1 гр. пациентов	17	5	29	12	70	2	12
2	2 гр. пациентов	18	4	23	15	83	3	17
3	Пациенты с ЖЕЛ более 70 %	11	7	64	8	72	0	0
4	Пациенты с ЖЕЛ менее 70 %	12	4	33	10	83	3	25
5	ЭКГ без изменений	10	5	50	5	50	0	0
6	На ЭКГ миокардиодистрофия	13	3	23	8	61	0	0
7	Сочетанные изменения на ЭКГ	12	1	17	12	100	3	36

показатели ЭКГ и спирограммы в комплексе. Выявили, что их изменения между собой так же не всегда коррелировали.

При выраженных отклонениях показателей спирограммы от нормы (ОФВ1 менее 70 %, ЖЕЛ менее 80 - 60%, индекс Тиффно 60 – 75 %) из пациентов 2-й группы у 6-и из 14 чел. (43 %) изменения на ЭКГ были минимальны, без нарушения возбудимости и проводимости миокарда. Средние показатели красной крови у них статистически достоверно не отличались от показателей остальных 8-и человек с сочетанными изменениями на ЭКГ (Hb составлял 72 г/л и 69 г/л, эр 2,52 Т/л и 2,38 Т/л, соответственно). Как уже приводилось выше, у некоторых пациентов в 1-й группе показатели спирограммы были снижены при отсутствии каких-либо патологических признаков на ЭКГ. И наоборот, в некоторых случаях при сочетанных изменениях на ЭКГ у пациентов 2-й группы показатели спирограммы изменялись незначительно.

Несоответствия тяжести анемии выраженности гипоксии с нарушениями функции дыхания и сердечной деятельности отражают различные резервы компенсаторных реакций адаптации организма, клеточного метаболизма в целом. Снижение их может свидетельствовать о формирующейся или уже имеющейся патологии со стороны органов этих систем, но еще без клинических проявлений. Это продемонстрировали кирлиан-фотографические исследования пальцев рук пациентов (табл.).

По частоте встречаемости типов свечения изменения на кирлианограммах пальцев рук пациентов 1-й и 2-й групп отличаются незначительно. Тенденция в различиях кирлианографических при-

знаков более выражена между группами пациентов с более и менее выраженными нарушениями функции внешнего дыхания и сердца. В частности, по мере их усиления эндокринный тип свечения уменьшается с увеличением признаков интоксикационного и дегенеративного типа. Последние отражают выраженные метаболические нарушения на клеточном уровне, снижение аэробных и увеличение анаэробных механизмов обмена веществ, низкие резервы адаптации к неблагоприятным факторам, в данном случае – гипоксии.

#### Выводы

1. Состояние энергетики пациентов по данным кирлианограмм пальцев рук не коррелировали со степенью тяжести анемии, свидетельствуя о разных резервах компенсаторных реакций адаптации.
2. У пациентов ЖДА в ряде случаев выявили несоответствие степени функциональных нарушений сердца и внешнего дыхания.
3. Выявлены закономерности между типом кирлиановского свечения и функциональным состоянием сердечной и дыхательной систем пациентов с ЖДА.
4. В комплексное обследование больных с ЖДА целесообразно включать кирлианографию пальцев рук, как экспрессный метод оценки степени клеточных метаболических нарушений для назначения адекватной терапии и прогноза течения заболевания.

#### Перспективы дальнейших исследований.

Проведенные исследования заслуживают внимания для практического применения в оценке компенсаторных реакций клеточного метаболизма при гипоксии, в данном случае обусловленной ЖДА, и перспективны для дальнейшего изучения.

#### References

1. Vagner Galen S. *Prakticheskaya elektrokardiogramma Mariotta*. SPb-M: Prakticheskaya meditsina, 2011. 45 s. [Russian].
2. Doshchitsyn VL. *Klinicheskiy analiz EKG*. M: Meditsina, 2001. 30 s. [Russian].
3. Kirlian SD. *Avt svidetelstvo №106401*, kl. 603V 41/00, 1949. [Russian].
4. Korotkov KG. *Ot efekta Kirlian k bioelektrografii*. SPb, Izd-vo «Olga», 1998. 215 s. [Russian].
5. Kushakovskiy MS. *Klinicheskaya elektrokardiografiya*. M, 2001. [Russian].

6. Kushakovskiy MI, Zhuravleva NB. *Aritmii i blokady serdtsa. Atlas elektrokardiografii*. SPb, OZON.RU, 1999. 340 s. [Russian].
7. *Instrumentalnye metody issledovaniya funktsii vneshnego dykhaniya bronkho-legochnoy sistemy*. Kiev, 2001. [Russian].
8. Murashko VV, Strutynskiy AV. *Elektrokardiografiya*. M: MEDprecs-inform, 2017. 360 s. [Russian].
9. Orlov VN. *Rukovodstvo po elektrokardiografii*. M: MIA, 2017. 560 s. [Russian].
10. Pisotska LA, Glukhova NV, Evdokimenko NM, Sablina LI. *Vikoristannya metodu kirlianofotografii v otsintsi nespetsifichnikh reaktsiy adaptatsiyi lyudini. Monografiya. Acta Carpathica*. 24. Rzeszow–Drohobycz, 2015. s. 167–76. [Ukrainian].
11. Rutgayzer Ya. *Podderzhka studentov medikov i molodogo vracha*. 2014. [Russian].
12. Mandel P. *Energetische Terminalpunkt-Diagnose*. Engan, 1983. 199 p.

УДК 616.379-008.64:616.155.191]-072:616.717

### **ОЦІНКА ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ ХВОРИХ НА ЗАЛІЗОДЕФІЦИТНУ АНЕМІЮ ЗА ДАНИМИ СТАНДАРТНИХ ІНСТРУМЕНТАЛЬНИХ МЕТОДІВ ТА КІРЛІАНОГРАФІЇ**

**Песоцька Л. А., Гетман М. Г., Симонова Т. А., Євстигнеєв І. В., Замотасєв Т. В.**

**Резюме.** У роботі представлені результати обстеження 35 пацієнтів з залізодефіцитною анемією інструментальними методами: ЕКГ, спірометрія, кірліанографія пальців рук на рентгенівській плівці для оцінки функціонального та енергетичного стану організму на тлі гіпоксії. Зміни клітинного метаболізму за даними кірліанограмм не корелювали зі ступенем тяжкості анемії. У ряді випадків виявлено невідповідність між ступенем функціональних змін за даними ЕКГ і функцією зовнішнього дихання. Встановлені закономірності між типом кірліанівського світіння пальців рук пацієнта і функціональним станом з боку серця і дихальної системи.

**Ключові слова:** анемія, ЕКГ, спірометрія, кірліанографія, метаболізм.

UDC 616.379-008.64:616.155.191]-072:616.717

### **Evaluation of the Functional State of Patients with Iron-Deficit Anemia by the Data of Standard Instrumental Methods and Kirlianography**

**Pesotskala L. A., Hetman M. G., Simonova T. A., Yevstigneev I. V., Zamotayev T. V.**

**Abstract.** *The aim of the study* was to compare the ECG, spirometry, kirlianography of IDA patients' fingers to evaluate the functional state of their organisms.

*Materials and methods.* We examined 35 patients with IDA in age from 21 to 46, including 10 men and 25 women. According to the severity of anemia, patients were divided into groups: 1 gr. with Hb more 80 g/l (average 92 g/l), 17 p.; 2 gr. with Hb less 80 g/l (average of 70 g/l), 18 p. The cause of anemia was uterine bleeding in women, and hemorrhoids or gastrointestinal in men.

We conducted standard clinical, hematological, biochemical blood tests, ECG, assessment of respiratory function spirometry. For kirlianography of hospitalized patients' fingers we used the device "Kirlian Bioelectrography", the x-ray film, standard conditions of its developing.

We found out that there was normal crown radiation around the fingers represented by the inner solid oval, medium strilenim layer with a clearly discernible print, the outer layer of a thin radiation (luminescence). Based on the diagnostic card of P. Mandel, K. Korotkov, and our own research, in the crown of the radiation we have chosen a combination of the following symptoms: loss of streamers, the inconstancy of the picture on the same fingers on each hand, which is characteristic of emotional instability, autonomic and endocrine deregulation (endocrine type of the illumination according to claim Mandela); a point of protrusion in the crown radiation (a toxic type of emission) that characterize the voltage of the cell metabolism, the seal pattern of the streamers of the corona radiations with an increase in the area of illumination, which corresponds to the dystrophic changes, restructuring of the tissue (degenerative type of illumination).

Functional changes in heart and external respiration are not always correlated with indicators of anemia. It is important to assign adequate therapy is the state of reserves the compensatory reactions of adaptation on the part of the respiratory system and the cardiovascular system, which reflect the ECG and spirogram in complex. It was revealed that their changes are also not always correlated.

Inconsistency of anemia severity or hypoxia with impaired respiratory function and cardiac activity reflect different compensatory reserves of adaptive reactions of the organism, the cellular metabolism in general. Reducing them may indicate emerging or already existing pathology of the organs of these systems, but without clinical manifestations. This was demonstrated by Kirlian photographic studies of patients' fingers.

The frequency of occurrence of illumination changes types in the photograms of patients' fingers in the 1st and 2nd groups slightly differ. The trend in the different kirlianography signs are more pronounced between the groups of patients with more and less severe disturbances of respiratory function and heart. In particular, as they strengthen the endocrine, the type of emission decreases with the increase of intoxication signs and a degenerative type signs. The latter reflect the expressed metabolic disorders at the cellular level, reduced aerobic and increased anaerobic mechanisms of metabolism, low reserves of adaptation to adverse factors, in this case hypoxia.

*Conclusions:* The energy status of the patients according to the phonograms of their fingers did not correlate with the severity of anemia, indicating different reserves of compensatory reactions of adaptation. Patients with iron deficit anemia revealed the discrepancy of the degree of functional disorders of the heart and external respiration in some cases. There are regularities between the type of Kirlian luminescence and functional state of the cardiac and respiratory systems of the patients. In the complex examination of patients with IDA, it is advisable to include kirlianography of fingers, as a rapid method of assessing the degree of cell metabolic disorders for the purpose adequate treatment and prognosis of the disease.

**Keywords:** anemia, ECG, spirometry, kirlianography, metabolism.

Стаття надійшла 21.08.2017 р.

*Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування*

DOI: 10.26693/JMBS02.04.107

УДК 616.831.4-008-036.1-07-053.66(477.85)

Ризничук М. О.<sup>1</sup>, Крещу Т. М.<sup>2</sup>, Дмитрук В. П.<sup>2</sup>, Костів М. І.<sup>2</sup>

## ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ГІПОТАЛАМІЧНОГО СИНДРОМУ В ПІДЛІТКІВ ПІВНІЧНОЇ БУКОВИНИ

<sup>1</sup>Вищий державний навчальний заклад України «Буковинський державний медичний університет», Чернівці

<sup>2</sup>Обласна дитяча клінічна лікарня, Чернівці

rysnichuk.mariana@gmail.com

Юнацький гіпоталамічний синдром пубертатного віку — нейроендокринний синдром перебудови організму з дисфункцією гіпоталамуса, гіпофіза та інших ендокринних залоз. Поширеність гіпоталамічного синдрому серед підлітків останніми роками зростає і становить 3-4%.

Нами обстежено 52 дітини з гіпоталамічним синдромом (21 дівчина (40,4%) та 31 хлопець (59,6%)), що знаходилися на стаціонарному лікуванні в ендокринологічному відділенні ОДКЛ. Середній вік пацієнтів становив 13,6±0,45 років (11-18 років).

У більшості дітей з гіпоталамічним синдромом періоду статевого дозрівання є ожиріння різного ступеня вираженості або надлишок ваги, у 30,77% відмічається гіперінсулінізм, та у 44,23% дітей присутня мікроальбумінурія, у 26,4% випадків є схильність до розвитку артеріальної гіпертензії, що є предикторами розвитку метаболічного синдрому.

**Ключові слова:** пубертатний вік, підлітки, гіпоталамічний синдром пубертатного віку, ожиріння.

**Вступ.** Юнацький гіпоталамічний синдром пубертатного віку – нейроендокринний синдром перебудови організму, який проявляється дисфункцією гіпоталамуса, гіпофіза та інших ендокринних залоз у підлітковому віці [3, 6]. Поширеність гіпоталамічного синдрому серед підлітків останніми роками зростає і становить 3-4%. Хлопчики хворіють на гіпоталамічний синдром частіше ніж дівчатка. На сучасному етапі гіпоталамічний синдром розглядається як предиктор метаболічного синдрому в дорослих [2, 5, 7].

У більшості випадків ГСПП є прогностично сприятливим захворюванням. Однак за відсутності належних профілактичних і лікувальних заходів можливі несприятливі наслідки даного синдрому: прогресування гіпоталамічного ожиріння, порушення вуглеводного і ліпідного обміну, розвиток стійкої артеріальної гіпертензії (АГ), яка є другим за частотою симптомом ГСПП після ожиріння та трапляється у 60-70% випадків [1, 4].

Відомо, що у хворих з ГСПП на виникнення АГ впливають дисбаланс вегетативної нервової системи, що можна виявити у 30% дітей пубертатного періоду [7, 8].

Тому **метою** даного **дослідження** було вивчення функціонального стану серцево-судинної системи в дітей, хворих на гіпоталамічний синдром пубертатного віку.

**Матеріали та методи дослідження.** Нами обстежено 52 дітини з гіпоталамічним синдромом (21 дівчина (40,4%) та 31 хлопець (59,6%)), що знаходилися на стаціонарному лікуванні в ендокринологічному відділенні ОДКЛ за період з за період з серпня по листопад 2015 року. Середній вік пацієнтів становив 13,6±0,45 років (11-18 років). Вивчалися параметри фізичного розвитку, стан ендокринної, серцево-судинної систем в дітей, стан судин головного мозку з даною патологією 73,4% дітей проживали в районах області та 26,6% у м. Чернівці.

Від батьків кожного пацієнта отримано письмову згоду на проведення дослідження, згідно з рекомендаціями етичних комітетів з питань біомедичних досліджень, законодавства України про охорону здоров'я, директиви Європейського товариства 86/609 стосовно участі людей у медико-біологічних дослідженнях, Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (від 04.04.1997 р.), та Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964–2008 рр.).

**Результати дослідження та їх обговорення.** Хворі на гіпоталамічний синдром найчастіше скаржилися на надмірну масу тіла (79,6%), підвищений апетит (82,6%), головний біль (78,5%) різної інтенсивності, підвищення артеріального тиску (38,5%), кардіалгію (31,8%), дратливість (22,7%). При об'єктивному огляді спостерігалось ожиріння різного ступеня (надлишок ваги – 23,3%; I ступеня – 33,9%, II ступеня – 42,8%).

При об'єктивному огляді спостерігалось рівномірне ожиріння за гіноїдним типом різного ступеня (надлишок ваги – 36,1%; I ступеня – 27,8%, II ступеня – 22,2%), а 13,9% дітей мали нормальну масу тіла. Наявність стрій на стегнах спостерігалось у 58,2% дітей, на руках – у 25,1%, на грудях – у 15,8%, на спині – у 0,9% дітей. Стрії мали колір від блідо-рожевого до червоного. Акроціаноз спостерігався у 36,8% дітей. Дермографізм був червоним у 87,0% випадків, що виникав на 2 сек і зникав на 9 сек. У 67,4% випадків спостерігався гіпергідроз долонь і стоп. Цитоподібна залоза була збільшена у 59,6% дітей (IA ступеня у 37,4% та IB – у 22,2%).

Пульс був синхронним на обох руках, у всіх досліджуваних. Швидким, високим, малого напруження та наповнення він був у 21,5% досліджуваних. У 78,5% досліджуваних пульс був звичайного наповнення, напруження, величини і форми. ЧСС у дітей, в основному була нормальною (78,5%), у 21,5% спостерігалась тахікардія. Верхівковий поштовх при пальпації знаходився у межах вікових норм. У 87,4% випадків площа його становила 2 см, середньої висоти і сили.

Рівень артеріального тиску у більшості випадків 73,6% був нормальним, у 17,3% випадків спостерігалися епізодичні його підйоми, а в 9,1% випадків спостерігалась стійка артеріальна гіпертензія I ступеня.

При лабораторних дослідженнях нами отримано наступну картину: загальні аналізи крові та сечі у всіх дітей були в межах вікових норм. При біохімічному дослідженні рівень холестерину у 26,9% випадків був у межах норми (3,63-5,2 ммоль/л) у 38,5% його рівень відповідав верхній межі норми (5,1-5,3 ммоль/л), а у 34,6% спостерігалась гіперхолестеринемія (5,6-6,0 ммоль/л). Підвищення β-ліпопротеїдів високої щільності виявлено у 34,6% дітей.

Мікроальбумінурія траплялася у 23 дітей (44,2%).

Глюкозо-толерантний тест був проведений у всіх випадках. У 69,2% пацієнтів глікемічна крива

була нормальною, у 30,8% випадків спостерігалась сплюснена глікемічна крива. Пацієнтам за наявності сплюсненої глікемічної кривої та порушення толерантності до глюкози проводилося вимірювання інсуліну крові (норма 10-20 мкОд/мл). У 30,8% рівень інсуліну становив  $54,4 \pm 0,3$  мкОд/мл, у 19,2% рівень був  $32,2 \pm 0,3$  мкОд/мл, а у 50,0% пацієнтів –  $18,7 \pm 0,3$  мкОд/мл.

Усім хворим проводилась ЕКГ. У всіх випадках наявний синусовий ритм, у 87,6% спостерігалась синусова браді- або тахіаритмія. Посилення біопотенціалів у лівому шлуночку спостерігалось у 17,3% випадків. У 13,5% спостерігалась блокада лівої ніжки пучка Гіса, а у 5,8% – правої. Дихальна аритмія визначалась у 51,9% випадків.

Для вивчення мозкової гемодинаміки всім підліткам виконували реоенцефалографію (РЕГ). У 69,4% обстежених траплявся ангіотонічний тип мозкової гемодинаміки. Показник периферичного судинного опору (В/А) у них був знижений (26,4%), і венозний відтік крові – утруднений. У 30,6% пацієнтів встановлено ангіоспастичний тип мозкової гемодинаміки, при якому спостерігався підвищений тонус дрібних мозкових судин (79,5%) та утруднений венозний відтік крові (38,3%) при нормальному кровонаповненні головного мозку.

Лікування проводилося згідно протоколу МОЗ України № 254 від 27.04.2006 р.

**Висновок.** У більшості дітей з гіпоталамічним синдромом періоду статевого дозрівання є ожиріння різного ступеня вираженості або надлишок ваги, у 30,77% відмічається гіперінсулінізм, та у 44,23% дітей присутня мікроальбумінурія, у 26,4% випадків є схильність до розвитку артеріальної гіпертензії, що є предикторами розвитку метаболічного синдрому.

**Перспективи подальших досліджень.** Дослідити стан вегетативної нервової системи у підлітків із юнацьким гіпоталамічним синдромом. Вияснити чи існують корелятивні зв'язки між ступенем ожиріння наявністю мікроальбумінурії, гіперінсулінізмом та станом вегетативної нервової системи.

## References

1. Volosovets AP, Krivopustov SP, Moroz TS. Arterialnaya gipertenziya u detey i podrostkov: sovremennye podkhody k diagnostike i lecheniyu. *Therapy*. 2010; 2 (44): 25-7. [Russian].
2. Konovalova NV, Gonchar MA. Sostoyanie vegetativnoy nervnoy sistemy u podrostkov s gipotalamicheskim sindromom pubertatnoy perioda. *Ekspierimentalna i klinichna meditsina*. 2011; 2 (51): 98-102. [Russian].
3. Maydannik VH, Korenyev MM, Khaytovych MV, Bohmat LF. Diahnostyka ta klasyfikatsiya pervynnoi arterialnoi hipertenziji u ditey. *Pediatriya, akusherstvo ta hinekolohiya*. 2006; 6: 5-10. [Ukrainian].
4. Maydannik VH, Khaytovych MV, Hlyebova LP, Misyura LI, Terletskiy RV, Sukhodolska ES, Prokhorovych TP. *Diahnostyka ta likuvannya arterialnoi hipertenziji u ditey ta pidlitkiv (metodychni rekomendatsiyi)*. Kyiv: Nats med un-t im OO Bohomoltsya, 2014. 33 s. [Ukrainian].
5. Roytberg GE. *Metabolicheskij sindrom*. M: MED Pressinform, 2007. 224 s. [Russian].

6. Sirenko YuN, Mankovskiy BN. *Arterialnye gipertenzii pri endokrinnykh zabolevaniyakh*. 22e izd, pererab i dop. K: Medkniga, 2007. 138 s. [Russian].
7. Stroev Yul, Churilov LP. *Endokrinologiya podrostkov*. Pod red Zaychika ASh. SPb: ELBIISPb, 2004. p. 79-86. [Russian].
8. Cole TJ, Bellizzi MC, Flegal KM, Dietz WH. Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: international survey. *BMJ*. 2000 May 6; 320 (7244): 1240-3. PMID: 10797032. PMCID: PMC27365.

УДК 616.831.4-008-036.1-07-053.66(477.85)

### **ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ГИПОТАЛАМИЧЕСКОГО СИНДРОМА У ПОДРОСТКОВ СЕВЕРНОЙ БУКОВИНЫ**

*Ризничук М. А., Крещу Т. Н., Дмитрук В. П., Костив М. И.*

**Резюме.** Юношеский гипоталамический синдром пубертатного возраста – нейроэндокринный синдром перестройки организма с дисфункцией гипоталамуса, гипофиза и других эндокринных желез. Распространенность гипоталамического синдрома среди подростков в последние годы растет и составляет 3-4%.

Нами обследовано 52 детей с гипоталамическим синдромом пубертатного возраста (21 девочка (40,4%) и 31 мальчик (59,6%)), находившихся на стационарном лечении в эндокринологическом отделении ОДКБ. Средний возраст пациентов составил  $13,6 \pm 0,45$  лет (11-18 лет).

У большинства детей с гипоталамическим синдромом периода полового созревания есть ожирение различной степени выраженности или избышек веса, у 30,77% отмечается гиперинсулинизм, и у 44,23% детей присутствует микроальбуминурия, у 26,4% случаев диагностирована склонность к развитию артериальной гипертензии, которые являются предикторами развития метаболического синдрома.

**Ключевые слова:** пубертатный возраст, подростки, гипоталамический синдром пубертатного возраста, ожирение.

UDC 616.831.4-008-036.1-07-053.66(477.85)

### **Peculiarities of the Hypothalamic Syndrome Dynamics in Adolescents of Northern Bukovyna**

*Ryznychuk M. A., Kretsu T. N., Dmytruk V. P., Kostiv M. I.*

**Abstract.** Adolescents' hypothalamic syndrome of puberty age is a neuroendocrine syndrome of body restructuring with dysfunction of the hypothalamus, pituitary gland and other endocrine glands. In recent years the prevalence of hypothalamic syndrome among adolescents has increased to 3-4%.

*The purpose of the study* was to examine the dynamics of cardiovascular system functioning in adolescents with hypothalamic syndrome of puberty age.

*Materials and methods.* We examined 52 children with hypothalamic syndrome: 21 girls (40.4%) and 31 boys (59.6%), who were in-patients at the endocrinology department of the RCCH during the period from August to November 2015. The average age of patients was  $13.6 \pm 0.45$  years old (11-18 years old).

*Results.* The patients with hypothalamic syndrome complained most frequently of excess body weight (79.6%), increased appetite (82.6%), and headache (78.5%) of varying intensity, increased blood pressure (38.5%), cardiac arrhythmia (31.8%), and irritability (22.7%).

The objective study found obesity of different degrees (overweight – 36.1%, 1st degree – 27.8%, 2nd degree – 22.2%), and 13.9% of children had normal body weight. 58.2% of the children had stretch marks on their hips, 25.1% on the arms, 15.8% on the chest, and 0.9% of the children had them on the back. The stretch marks were from pale pink to red. The thyroid gland was enlarged in 59.6% of adolescents (IA degree in 37.4% and IB – 22.2%).

The arterial pressure rate in 17.3% of patients was labile (episodic elevations were observed), and 9.1% of the patients had a persistent I degree arterial hypertension.

In the laboratory studies we obtained the following results: in the biochemical study, the level of cholesterol in the 26.9% of cases was within the normal range (3.63-5.2 mmol /l) in 38.5% of the patients its level corresponded to the upper limit of the norm (5.1-5.3 mmol/L), and 34.6% had hypercholesterolemia (5.6-6.0 mmol/L). An increase in high density lipoprotein was found in 34.6% of adolescents.

Microalbuminuria occurred in 23 children (44.2%).

Glucose tolerance test was performed in all cases. In 30.8% of them there could be observed a flat glycemic curve.

The electrocardiogram showed an increase in the bioelectric potentials in the left ventricle in 17.3% of cases. In 13.5% there was a left, and in 5.8% of them – a right bundle branch block. Respiratory arrhythmia was identified in 51.9% of children.

They had a reduced (26.4%) index of peripheral vascular resistance (V/A) at rheoencephalography and the venous drainage was hampered. 30,6% of patients were diagnosed with angiospastic type of cerebral hemodynamics, in which an increased tone of small cerebral vessels (79.5%) and a hampered venous drainage (38.3%) were observed with a normal blood supply to the brain.

*Conclusions.* Most adolescents with hypothalamic syndrome in the puberty period are obese in different degrees. 30,77% have hyperinsulinism, 44,23% of the children suffer from microalbuminuria and in 26.4% of cases there is a tendency to the development of arterial hypertension, which is a predictor of the development of metabolic syndrome.

**Keywords:** pubertal age, adolescents, hypothalamic syndrome of pubertal age, obesity.

Стаття надійшла 19.08.2017 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs02.04.111  
УДК 616.13-002:616.12-005.4-08

Романова В. О., Серкова В. К., Кузьміна Н. В.

## ВПЛИВ ТЕРАПІЇ НА КЛІНІЧНИЙ СТАН І ФУНКЦІЮ ЕНДОТЕЛІЮ У ХВОРИХ НА ІШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ

Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова

voromanova90@gmail.com

У статті розглянуто вплив різних варіантів терапії на клінічний стан, якість життя і функцію ендотелію у хворих на ІХС. Проведено оцінку ефективності додаткового включення в терапію хворих на ІХС препарату, що представляє комбінацію мельдонію і гамма-бутиробетаїну («Капікор®»). Показано, що додавання препарату «Капікор» в комплексне лікування хворих на ІХС сприяє більш вираженому поліпшенню якості життя за даними Сіетльського опитувальника, а саме: достовірному зменшенню частоти нападів стенокардії, зростанню задоволеності лікуванням, поліпшенню сприйняття хвороби. Водночас додавання препарату «Капікор» призводить до більш суттєвої, порівняно з пацієнтами, які отримують традиційну терапію, позитивної динаміки функціонального стану ендотелію, поліпшуючи його вазорегулюючу й адгезивну функції. Отримані дані дають підставу вважати доцільним включення «Капікору» в схему ведення хворих на ІХС зі стабільним і нестабільним характером перебігу.

**Ключові слова:** ішемічна хвороба серця, якість життя, ендотеліальна дисфункція, стандартна терапія, Капікор.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Робота є фрагментом НДР «Порушення функції ендотелію та жирової тканини, їх зв'язок з функціональним станом печінки та серцево-судинним ремоделюванням та можливості їх корекції у хворих з серцево-судинною патологією», № держ. реєстрації 0113U007670

**Вступ.** Дослідження останніх років переконливо показали важливу і самостійну роль ендотеліальної дисфункції (ЕДФ) у розвитку серцево-судинних захворювань (ССЗ) [2, 10]. З сучасних позицій ЕДФ, під якою розуміють дисбаланс між продукцією вазодилатуючих, ангіопротективних, антипроліферативних факторів з одного боку та вазоконстрикторних, протромботичних, проліферативних – з іншого [1, 8], вважається ключовою ланкою в патогенезі атеросклерозу, а нормалізація функціонального стану ендотелію може по праву

вважатися новою терапевтичною метою сучасної кардіології.

Здатність покращувати функції ендотелію продемонстрували блокатори ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (інгібітори АПФ, сартани), антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів, статини,  $\beta$ -блокатори з вазодилатуючими властивостями [4, 11, 12]. Проте, це поліпшення ЕДФ лише часткове і зазвичай не сягає референтних значень. Нові перспективи корекції ЕДФ з'явилися після оприлюднення результатів досліджень, в яких було продемонстровано покращення ендотелій-залежної вазодилатації у хворих на ІХС та пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю (ХСН) під впливом мельдонію [3; 6]. Як відомо, механізм дії мельдонію полягає в оптимізації шляхів утворення та транспортування енергії в ішемізованому міокарді шляхом блокування синтезу карнітину і накопичення  $\gamma$ -бутиробетаїну (ГББ) [9], який стимулює продукцію ендотелієм потужного вазодилатора оксиду азоту (NO). Проте, накопичення ГББ відбувається повільно, що відтермінує ефект мельдонію. Тому перспективною вважається комбінація мельдонію з ГББ, що забезпечувала б негайне підвищення концентрації останнього до потрібного рівня. Нещодавно на українському ринку з'явилась така комбінація, однак дані її клінічної ефективності у хворих на ІХС на даний момент практично відсутні.

**Мета дослідження** – оцінити вплив терапії на клінічний стан і функцію ендотелію у хворих на ішемічну хворобу серця та додаткові можливості корекції ендотеліальної дисфункції фіксованою комбінацією мельдонію з гамма-бутиробетаїном.

**Матеріали та методи дослідження.** Під спостереженням знаходилося 112 хворих на ІХС: 76 зі стабільною ІХС II-III функціональних класів і 36 пацієнтів госпіталізованих з діагнозом гострого коронарного синдрому. Дослідження проводилось відповідно до основних положень GCP (1996), Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (від 04.04.1997), Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи

проведення наукових медичних досліджень за участю людини (2000) і наказу МОЗ України №281 від 01.11.2000. Протокол дослідження схвалений комісією з біомедичної етики Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова. До включення у дослідження усі хворі підписали інформовану згоду на участь в дослідженні і застосування запропонованого лікування.

Методом випадкової вибірки хворі були розподілені на дві групи. Пацієнти 1-ої групи (група порівняння, n=69) отримували комплексну терапію ІХС згідно стандартів та міжнародних рекомендацій, що включала антиангінальні, антитромбоцитарні і гіполіпідемічні препарати. Пацієнти 2-ої групи (основна група, n=43) додатково до комплексної терапії ІХС отримували фіксовану комбінацію мелдонію (180 мг) з γ-бутиробетаїном (60 мг) (препарат «Капікор®» (Олайнфарм, Латвія)) перорально по 2 капсули двічі на добу протягом 4 тижнів. До лікування вихідні показники клінічного статусу та функціонального стану ендотелію в обох групах істотно не відрізнялися (p>0,05). Всі дослідження проводились до призначення терапії та через 1 місяць після її початку.

Ефективність терапії оцінювалася клінічно за допомогою Сіетлського опитувальника оцінки якості життя хворих на ІХС та лабораторно й інструментально за динамікою функціонального стану ендотелію. Вазорегулюючу функцію ендотелію досліджували ультразвуковим методом при проведенні проб з реактивною гіперемією (ендотелій-залежна вазодилатація – ЕЗВД) і після прийому нітроглицерину (ендотелій-незалежна вазодилатація – ЕНЗВД) шляхом вимірювання діаметра плечової артерії [5; 7]. Додатково розраховували показник ендотеліальної дисфункції (ПЕДФ), що відображає співвідношення ЕЗВД до ЕНЗВД. Адгезивну функцію ендотелію вивчали за вмістом розчинних судинних молекул адгезії (sVCAM), рівень яких

визначали імуноферментним методом з використанням тест-системи компанії Bender Med Systems (Австрія).

Статистичну обробку результатів проводили за допомогою пакета програм Statistica 10.0 і Microsoft Excel 2000. Достовірність відмінностей середніх показників в порівнюваних групах оцінювали на основі t-критерію Стьюдента.

**Результати дослідження та їх обговорення.**

Призначена комплексна терапія ІХС призвела до поліпшення клінічного стану пацієнтів за даними Сіетлського опитувальника в обох групах обстежених, проте у пацієнтів основної групи ступінь поліпшення показників, що характеризують частоту нападів, задоволеність лікуванням і сприйняття хвороби був достовірно більшим відносно групи порівняння (табл. 1).

Отже, додавання «Капікору» до комплексного лікування хворих на ІХС достовірно краще сприяє зменшенню частоти нападів стенокардії, полегшенню сприйняття хвороби і більш суттєвій задоволеності хворих своїм лікуванням.

При оцінці змін показників ендотеліальної дисфункції відмічена позитивна динаміка в обох групах обстежених, однак більш суттєві зміни спостерігалися в основній групі (табл. 2).

Як видно з таблиці 2, комплексна терапія ІХС сприяла поліпшенню вазорегулюючої функції судинного ендотелію, що проявлялося достовірним збільшенням як ЕЗВД, так і в меншій мірі ЕНЗВД та тенденцією до нормалізації інтегрального показника – ПЕДФ.

Додавання до комплексної базисної терапії «Капікору» сприяло більш суттєвому збільшенню показників вазорегулюючої функції ендотелію. На тлі місячної терапії з включенням «Капікору» ЕЗВД збільшувалася майже вдвічі відносно вихідних даних. Ступінь поліпшення ЕНЗВД був меншим, хоча в деякій мірі перевищував таку в групі базис-

**Таблиця 1** – Динаміка показників Сіетлського опитувальника (%) під впливом терапії у хворих на ІХС

Шкала опитувальника	Група порівняння (n=69)			Основна група (n=43)			P
	до лікування	після лікування	Δ%	до лікування	після лікування	Δ%	
Обмеження фізичної активності	47,8±1,32	57,2±1,44*	19,7	49,4±1,21	59,8±1,13*	21,0	нд
Стабільність стенокардії	55,0±1,67	64,0±2,11	16,4	57,0±1,75	66,0±1,63*	15,8	нд
Частота нападів	56,0±1,38	70,5±2,17*	25,9	55,0±2,14	73,0±2,31*	32,7	<0,01
Задоволеність лікуванням	45,0±1,12	65,0±1,54*	44,4	46,0±1,32	72,0±2,11*	56,5	<0,001
Сприйняття хвороби	46,0±1,52	63,0±1,94*	36,9	44,0±1,25	69,0±2,06*	56,8	<0,001
Сумарний бал	50,0±1,63	64,0±1,44*	28,0	50,3±1,17	66,0±1,38*	31,2	нд

**Примітки:** \* – достовірність різниці динаміки показників після лікування; Δ% – ступінь зміни показників після лікування; P – достовірність різниці динаміки показників у групах порівняння; нд – немає достовірної різниці показників (p>0,05).

Таблиця 2 – Динаміка показників ендотеліальної дисфункції під впливом терапії у хворих на ІХС

Показник ЕДФ	Група порівняння			Основна група			P
	до лікування	після лікування	Δ%	до лікування	після лікування	Δ%	
ЕЗВД, % (n=92)	6,58±0,43	10,36±0,39*	57,4	6,54±0,41	12,87±0,32*	96,8	<0,01
ЕНЗВД, % (n=92)	12,37±0,55	16,33±0,38*	32,0	12,28±0,49	16,88±0,52*	37,4	нд
ПЕДФ, од. (n=92)	0,53±0,04	0,63±0,02*	18,9	0,53±0,03	0,76±0,04*	43,4	<0,001
sVCAM, нг/мл (n=84)	1530,7±41,4	1275,3±58,3*	-16,7	1610,5±37,5	1216,3±32,7*	-23,5	<0,05

**Примітки:** \* – достовірність різниці динаміки показників після лікування; Δ% – ступінь зміни показників після лікування; P – достовірність різниці динаміки показників у групах порівняння; нд – немає достовірної різниці показників (p>0,05).

ної терапії. Внаслідок поліпшення ЕЗВД до нормативів контрольної групи наближався інтегративний показник – ПЕДФ. Це свідчить, що g-бутиробетаїн, активуючи ендотеліальну NO-синтазу, сприяє збільшенню продукції NO і, відповідно, покращенню вазорегулюючої функції ендотелію.

Крім того, «Капікор» суттєво покращував і адгезивну функцію ендотелію, що свідчить про його можливість поліпшувати функціональний стан судинного ендотелію в цілому. Так, у хворих основної групи відзначено достовірне відносно групи порівняння зниження рівня судинних молекул адгезії (на 23,5% і на 16,7% відповідно, p<0,05).

Отримані результати дозволяють констатувати, що базисна стандартна терапія покращує не тільки клінічний стан хворих на ІХС, але й функцію судинного ендотелію. Додавання до комплексної терапії фіксованої комбінації мельдонію з g-бутиробетаїном (препарату «Капікор») сприяє підвищенню ефективності лікування за даними Сіетльського опитувальника та суттєво покращує функцію судинного ендотелію у хворих на ІХС.

### Висновки

1. Комплексна сучасна терапія ІХС антиангінальними, антитромбоцитарними і гіполіпідемічними засобами призводить до поліпшення загального самопочуття пацієнтів і покращення функціонального стану судинного ендотелію.
2. Додавання до комплексної терапії фіксованої комбінації мельдонію і γ-бутиробетаїну (препарату «Капікор») сприяє більш вираженому поліпшенню якості життя хворих на ІХС за даними Сіетльського опитувальника, а саме: достовірному зменшенню частоти нападів стенокардії, зростанню задоволеності лікуванням, поліпшенню сприйняття хвороби.
3. Додавання до комплексної терапії ІХС препарату «Капікор» призводить до більш суттєвої позитивної динаміки функціонального стану ендотелію порівняно з пацієнтами, які отримують традиційну терапію. Отже, «Капікор®», поліпшуючи вазорегулюючу й адгезивну функції ендотелію, володіє суттєвим ендотеліопротекторним ефектом.

**Перспективи подальших досліджень.** Подальше вивчення ефективності препарату «Капікор» при різних клінічних варіантах ІХС буде сприяти диференційованому підходу до його призначення та оптимізації лікування хворих на ІХС.

### References

1. Nebieridze DV. Disfunktsiya endoteliya i ee korraktsiya pri arterialnoy gipertonii. *Rus med zhurn.* 2006; 14 (2): 27-131. [Russian].
2. Nikitin YuP, Cimonova GI, Khoreva MA i dr. Rol disfunktsii endoteliya v patogeneze ateroskleroza. *Ateroskleroz.* 2011; 7 (1): 68-77. [Russian].
3. Shabalin AV, Ragino Yul, Lyubimtseva SA, i dr. Vliyanie tsitoprotektsii na oksislitelnye protsessy i endotelialnuyu funktsiyu u pozhilykh patsientov s ishemicheskoy boleznnyu serdtsa. *Ratsionalnaya farmakoterapiya.* 2006; 3: 32-6. [Russian].
4. Soboleva GN, Pogorelova OA, Kuznetsova TV, i dr. Vliyanie valsartana, fluvastatina zamedlennogo vysvobozhdeniya i ikh kombinatsii na arterialnoe davlenie, pokazateli lipidnogo obmena i funktsiyu endoteliya u bolnykh gipertonicheskoy boleznnyu. *Kardiologiya.* 2007; 11: 9-13. [Russian].
5. Teregulov YuG, Khusainova DK, Salikhov IG, i dr. K metodologii provedeniya proby i otsenki endoteliy-zavisimoy dilatatsii plechevoy arterii. *Ekhografiya.* 2004; 5: 217-21. [Russian].
6. Voronkov LG, Shkurat IA, Lutsak EA. Vliyanie mildronata na endoteliy--zavisimuyu vazodilatatsiyu u bolnykh s khronicheskoy serdechnoy nedostatochnostyu: dvoynoe slepoe pere-krestnoe issledovanie. *Ratsionalnaya farmakoterapiya v kardiologii.* 2008; 2: 38-40. [Russian].
7. Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM, Spiegelhalter DJ, Miller OI, Sullivan ID, Lloyd JK, Deanfield JE. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet.* 1992; 340: 1111-5. PMID: 1359209.

8. Chatzizisis YS, Jonas M, Coskun AU, Beigel R, Stone BV, Maynard C, Gerrity RG, Daley W, Rogers C, Edelman ER, Feldman CL, Stone PH. Prediction of the localization of high-risk coronary atherosclerotic plaques on the basis of low endothelial shear stress. *Circulation*. 2008; 117: 993-1002. PMID: 18250270. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.695254.
9. Dambrova M, Liepinsh E, Kalvinsh I. Mildronate: cardioprotective action through carnitine--lowering effect. *Trends Cardiovasc Med*. 2002; 12 (6): 275-9. PMID: 12242052.
10. Deanfield O, Halcox P, Rabelink T. Endothelial function and dysfunction: testing and clinical relevance. *Circulation*. 2007; 115: 1285-95. PMID: 17353456. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.652859.
11. Hosokawa S, Hiasa Y, Tomokane T, Ogura R, Miyajima H, Ohara Y, Ogata T, Yuba K, Suzuki N, Takahashi T, Kishi K, Ohtani R. The effects of atorvastatin on coronary endothelial function in patients with recent myocardial infarction. *Clin Cardiol*. 2006; 29 (8): 357-62. PMID: 16933577.
12. Taneva E, Borucki K, Wiens L, Makarova R, Schmidt-Lucke C, Luley C, Westphal S. Early effects on endothelial function of atorvastatin 40 mg twice daily and its withdrawal. *Am J Cardiol*. 2006; 97 (7): 1002-6. PMID: 16563905. DOI: 10.1016/j.amjcard.2005.10.032.

УДК 616.13-002:616.12-005.4-08

### **ВЛИЯНИЕ ТЕРАПИИ НА КЛИНИЧЕСКОЕ СОСТОЯНИЕ И ФУНКЦИЮ ЭНДОТЕЛИЯ У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА**

**Романова В. А., Серкова В. К., Кузьминова Н. В.**

**Резюме.** В статье рассмотрено влияние различных вариантов терапии на клиническое состояние, качество жизни и функцию эндотелия у больных ИБС. Проведена оценка эффективности дополнительного включения в терапию больных ИБС препарата, представляющего комбинацию мелдония и гамма-бутиробетаина («Капикор®»). Показано, что добавление препарата «Капикор» в комплексное лечение больных ИБС способствует более выраженному улучшению качества жизни по данным Сиэттлского опросника, а именно: достоверному уменьшению частоты приступов стенокардии, росту удовлетворенности лечением, улучшению восприятия болезни. В то же время добавление препарата «Капикор» приводит к более существенной по сравнению с пациентами, получавших традиционную терапию, положительной динамике функционального состояния эндотелия, улучшая его вазорегулирующую и адгезивную функции. Полученные данные дают основание считать целесообразным включение «Капикора» в схему ведения больных ИБС со стабильным и нестабильным характером течения.

**Ключевые слова:** ишемическая болезнь сердца, качество жизни, эндотелиальная дисфункция, стандартная терапия, Капикор.

UDC 616.13-002:616.12-005.4-08

### **Effect of Therapy on Clinical State and Endothelial Function in Patients with Coronary Heart Disease**

**Romanova V. O., Sierkova V. K., Kuzminova N. V.**

**Astract.** The article examines the influence of different therapeutic options on the clinical status, quality of life and endothelial function in patients with coronary heart disease.

The purpose of the study was to assess the effect of therapy on the clinical status and endothelial function of patients with coronary heart disease and additional possibilities for correction of endothelial dysfunction with a fixed combination of meldonium and gamma-butyrobetaine.

We supervised 112 patients with coronary heart disease: 76 of them were with stable coronary heart disease of II-III functional classes and 36 patients were hospitalized with an acute coronary syndrome.

We evaluated the effectiveness of additional inclusion to the treatment of patients with coronary heart disease combination of meldonium and gamma-butyrobetaine ("Capicor®"). It is shown that the "Capicor" addition in the complex treatment of patients with coronary heart disease contributes to more pronounced improvement in quality of life according to the Seattle Angina Questionnaire, namely: a significant reduction of angina frequency scale, increased of treatment satisfaction, and improved of disease perception scale. At the same time, the "Capicor" addition to the treatment leads to a more significant positive dynamics of the endothelial functional state compared with patients receiving traditional therapy. The obtained data give grounds to consider that "Capicor" inclusion in the management scheme of patients with stable and unstable course of coronary heart disease is expedient.

**Key words:** coronary heart disease, quality of life, endothelial dysfunction, standard therapy, Capicor.

Стаття надійшла 20.08.2017 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs02.04.115

УДК 616.895.8-06:616.89-008.454-055.1-085.851

Стаханов К. О.

## ОРГАНІЗАЦІЯ МЕДИКО-ПСИХОЛОГІЧНОГО ГЕНДЕРНО-СПЕЦИФІЧНОГО СІМЕЙНОЦЕНТРОВАНОГО СУПРОВОДУ ДЛЯ ПАЦІЄНТІВ З ПОСТШИЗОФРЕНІЧНОЮ ДЕПРЕСІЄЮ

Одеський національний медичний університет, кафедра психології

stahanovkirill@gmail.com

Метою даного дослідження стало вивчення гендерних клініко-психопатологічних та індивідуально-психологічних особливостей пацієнтів з постшизофренічною депресією, та розробка та впровадження заходів медико-психологічного сімейноцентрованого гендерно-специфічного супроводу пацієнтів з постшизофренічною депресією. До участі в дослідженні було включено 141 хворих на постшизофренічну депресію. Всі обстежувані були розділені на дві групи за гендерною ознакою. Програма медико-психологічного супроводу включала два етапи: перший проводився впродовж стаціонарного лікування та мав психокорекційну спрямованість, другий етап, психопрофілактичний, підтримуючий, було організовано в амбулаторний період.

**Ключові слова:** постшизофренічна депресія, медико-психологічний супровід, гендер, сімейноцентрованість.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дана робота є фрагментом планової НДР кафедри психології Одеського національного медичного університету МОЗ України «Соціально-психологічні, клінічні аспекти психічних та поведінкових розладів: діагностика, терапія, профілактика», № держ. реєстрації 0113U001633.

**Вступ.** За сучасними уявленнями, реєстрацію афективних порушень, зокрема депресії у хворих шизофренією, можна вважати скоріше правилом, ніж винятком, депресивні порушення зустрічаються на будь-якому етапі розвитку шизофренії і при будь-якій формі її перебігу [1]. До 60 % пацієнтів, які страждають на шизофренію, в перебіг захворювання переносять депресію [1, 2]. Депресію при шизофренії розглядають як резистентний симптом, наявність якого негативно впливає на терапевтичний прогноз, підсилює суб'єктивні страждання пацієнта, сильно підвищує ризик суїциду, збільшує тривалість термінів госпіталізації, може привести до погіршення перебігу хвороби [2]. Ефективним способом лікування прогредієнтних форм шизофренії на

стадії формування ремісії, після купування гострого психотичного стану, є сполучення комплексної психофармакотерапії, психотерапії та соціальної реабілітації [3, 4, 5]. Така комплексна терапія сприяє поглибленню і подовженню ремісії, знижує рівень інвалідності та підвищує соціальний статус пацієнтів [6]. Хворі розглянутої групи, крім лікування, потребують реабілітаційних заходів, спрямованих на соціально-трудова адаптацію з постійним підбором для них адекватної трудової і професійної діяльності [5].

Дане дослідження присвячене вивченню постшизофренічної депресії, її клініко-психопатологічних особливостей, адаптації пацієнтів з даною патологією, а також розробці підходів до реабілітації. Інтерес до вивчення даної патології продиктований значними медичними, соціальними та економічними наслідками шизофренії, пов'язаними з хронічним перебігом, високим відсотком осіб з інвалідністю серед хворих, високою вартістю лікування. У сучасних дослідженнях абсолютно справедливо в фокус уваги увійшли проблеми соціального функціонування та якості життя хворих на шизофренію [4, 5, 7, 8]. Саме тому оцінка та врахування стану цих показників у конкретного індивіда стає не тільки важливим критерієм ефективності лікувально-реабілітаційних заходів, але визначає коло організаційних проблем в системі охорони здоров'я [9].

**Метою дослідження** стало вивчення гендерних клініко-психопатологічних та індивідуально-психологічних особливостей пацієнтів з ПШД, та розробка та впровадження заходів медико-психологічного сімейноцентрованого гендерно-специфічного супроводу пацієнтів з постшизофренічною депресією.

**Об'єкт і методи дослідження.** Психодіагностичне дослідження хворих включало: шкалу позитивних і негативних синдромів (PANSS); для вивчення психоемоційних особливостей пацієнтів з постшизофренічною депресією: шкалу HADS/HARS; шкалу депресії Бека; опитувальник рівня

агресії А. Басса-А.Дарки. Когнітивна сфера оцінювалась за допомогою методик: «10 слів» за А. Р. Лурією (1995 р.), «Коректурна проба» Б. Бурдона (1995 р.) та метод піктограм. Опитувальник вольового самоконтролю (ВСК) використовували для вивчення особливостей вольової сфери, опитувальник суїцидального ризику (в модифікації Т. Н. Разуваєвої) дозволив виявити суїцидальні тенденції у досліджених. Дослідження якості життя пацієнтів проводилось за допомогою методики Mezzich, Coher, Ruiperez, Liu & Yoon, 1999, рівень соціального функціонування оцінювався за допомогою шкали дисфункціональних відносин (DAS). Методику В.А. Абрамова застосовано для оцінки ресурсу родини [10].

Статистична обробка отриманих даних та побудова діаграм виконувалась за допомогою програм Excel та статистичного пакету «Statistica 7.0 for Windows», а також проводилась за допомогою t-критерію Ст'юдента, U-критерію Манна-Уїтні, j-критерію Фішера та  $\chi^2$ -критерію Пірсона. В усіх

випадках порівнянь визначалася ймовірність розходжень «р». Розходження враховувались як статистично значимі при  $p < 0,05$  [11].

Дослідження складалось з чотирьох етапів (рис.). На першому етапі здійснювали набір в групі дослідження за критеріями включення-виключення, вивчали соціально-демографічні характеристики досліджених чоловіків та жінок, а також проводили психодіагностику з метою вивчення індивідуально-психологічних особливостей чоловіків та жінок з ПШД. З індивідуально-психологічних особливостей вивчали психоемоційні, когнітивні, психосоціальні та якість життя. Дослідження проходило на протязі 2012-2017 рр. на базі КУ «Одеський обласний медичний центр психічного здоров'я». В ході дослідження було обстежено 173 хворих на постшизофренічну депресію, 141 з них включено до дослідження (32 особи було виключено з подальшого дослідження). Всі обстежувані були розділені на дві групи за гендерною ознакою: 68 чоловіків склали першу групу (Г1),

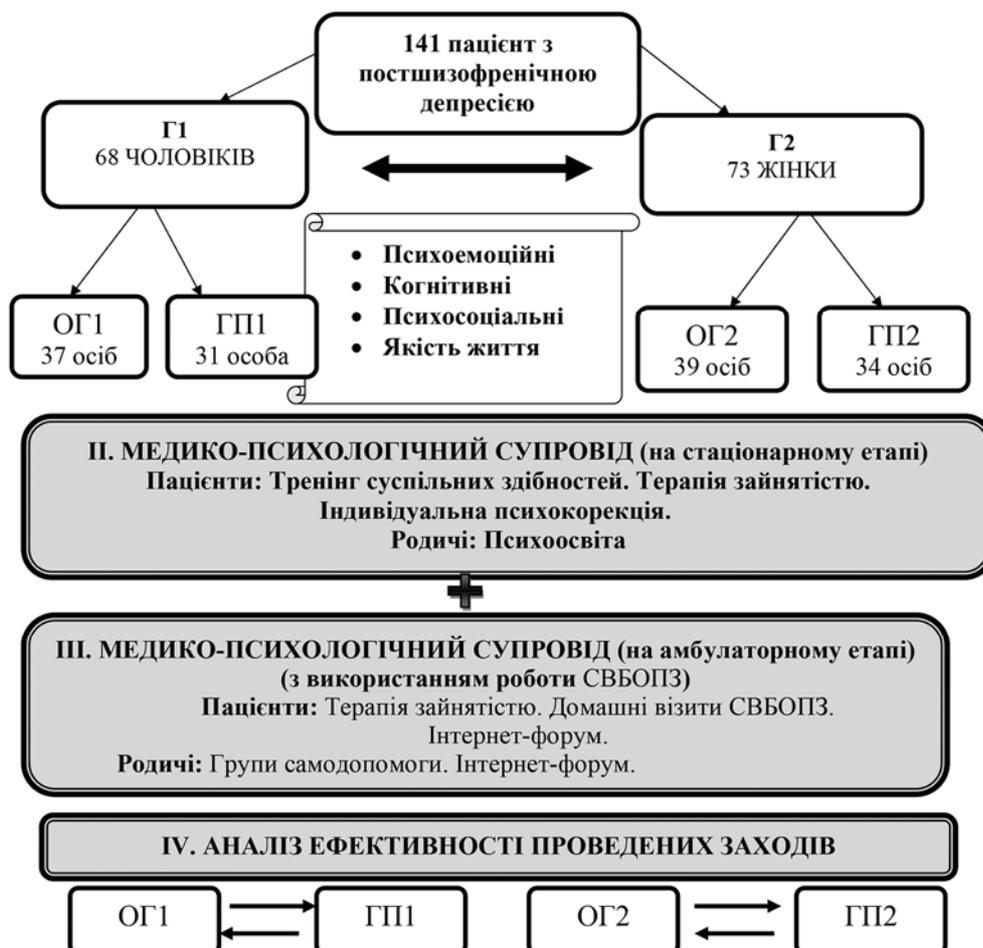


Рис. Дизайн дослідження

а 73 жінки – другу групу (Г2). Умови проведення роботи відповідали загальноприйнятим нормам етики та моралі, вимогам дотримання прав людини, особистісних інтересів всіх учасників дослідження. Хворі та їх родичі були ознайомлені з темою, метою та методами даного дослідження.

На етапі включення хворих до участі у дослідженні обстежуваним роз'яснювались методики, за якими вони будуть проходити тестування, отримувалась письмова згода на участь у дослідженні. Хворим та їх родичам пояснювалось, що участь у дослідженні є цілком добровільною та конфіденційною, а також вони були ознайомлені з правом відмови від участі у дослідженні. Серед соціально-демографічних характеристик досліджених вивчали вікову та статеву належність, вік дебютування та загальний термін захворювання, рівень освіти, сімейний стан та рівень матеріального достатку.

На другому етапі, з урахуванням визначених мішеней психокорекції, було розроблено та впроваджено комплексний медико-психологічний супровід для пацієнтів з ПШД на стаціонарному етапі, який включав участь родичів та складався із тренінгу суспільних здібностей, терапії зайнятостю. Пацієнти проходили індивідуальне психологічне консультування. Для родичів пацієнтів було організовано програму психоосвітніх втручань.

На третьому етапі було впроваджено програму медико-психологічного супроводу на амбулаторному етапі, у реалізації якого важливу роль відігравав міждисциплінарний підхід роботи фахівців.

Для пацієнтів на третьому етапі дослідження було організовано домашні візити, які здійснювались спільнотною виїзною бригадою охорони психічного здоров'я з метою попередження психотичних проявів у пацієнтів та профілактики зайвих госпіталізацій у психіатричний стаціонар. Пацієнтам та їх родичам надавались рекомендації щодо адаптації середовища вдома, на робочому місці, в інших місцях, де пацієнти могли перебувати. Для пацієнтів продовжували терапію зайнятостю. Також було створено інтернет портал, на якому пацієнти з ПШД могли спілкуватись один з одним, ставити питання фахівцям. З метою підтримки та інформування родичів пацієнтів з ПШД було створено групи самопомоги та інтернет-форум.

На четвертому етапі дослідження було визначено ефективність проведених заходів шляхом співставлення результатів в основних та контрольних групах.

**Результати дослідження та їх обговорення.** В результаті проведеного дослідження визначено клініко-психопатологічні особливості пацієнтів з ПШД. Серед позитивних симптомів у чоловіків достовірно частіше, у порівнянні з жінками, відміча-

лись: галюцинаторна поведінка (Г1 – 5,5 бала; Г2 – 4,3 бала,  $p \leq 0,05$ ), психомоторне збудження (Г1 – 6,0 бала; Г2 – 5,1 бала,  $p \leq 0,05$ ), підозрілість-переслідування (Г1 – 5,9 бала; Г2 – 4,2 бала,  $p \leq 0,05$ ), ворожість (Г1 – 6,0 бала; Г2 – 4,5 бала,  $p \leq 0,05$ ). У жінок частіше, у порівнянні з чоловіками, домінували манія величі (Г1 – 3,0 бала; Г2 – 4,6 бала,  $p \leq 0,05$ ). Серед негативних симптомів у чоловіків переважали: сплющення афекту (Г1 – 5,8 бала; Г2 – 4,6 бала,  $p \leq 0,05$ ), емоційна відгородженість (Г1 – 6,1 бала; Г2 – 4,0 бала,  $p \leq 0,05$ ), зниження комунікабельності (Г1 – 5,7 бала; Г2 – 3,9 бала,  $p \leq 0,05$ ), пасивна/апатична соціальна самоізоляція (Г1 – 6,1 бала; Г2 – 4,1 бала,  $p \leq 0,05$ ). У жінок в межах негативного синдрому достовірно частіше, у порівнянні з чоловіками, спостерігались порушення абстрактного мислення (Г1 – 5,6 бала; Г2 – 6,1 бала,  $p \leq 0,05$ ). Серед загальнопсихопатологічних симптомів для жінок більш характерними були соматизація (Г1 – 4,0 бала; Г2 – 5,6 бала,  $p \leq 0,05$ ), почуття провини (Г1 – 4,5 бала; Г2 – 5,8 бала,  $p \leq 0,05$ ), манірність рухів та поз (Г1 – 4,1; Г2 – 5,9 бала,  $p \leq 0,05$ ), зниження уваги (Г1 – 4,9 бала; Г2 – 5,2 бала), порушення критики та розважливості (Г1 – 5,0 бала; Г2 – 5,7 бала,  $p \leq 0,05$ ); чоловікам більш властивими були тривожні прояви (Г1 – 5,8 бала; Г2 – 4,4 бала,  $p \leq 0,05$ ), аутизація (Г1 – 6,0 бала; Г2 – 4,9 бала,  $p \leq 0,05$ ), та соціальна ізоляція (Г1 – 5,7 бала; Г2 – 4,5 бала,  $p \leq 0,05$ ).

Виявлено індивідуально-психологічні характеристики пацієнтів з постшизофренічною депресією.

Серед чоловіків та жінок з ПШД переважали особи з середнім та високим рівнем тривоги (Г1 – 88, 24 %; Г2 – 93,15 %), при цьому осіб з високим рівнем тривожності було більше серед жінок, у порівнянні з групою чоловіків ( $p \leq 0,05$ ). Більшість пацієнтів, як Г1, так і Г2 мали високий рівень депресії (Г1 – 61,76 %; Г2 – 53,42 %), при цьому серед осіб з високим рівнем депресії достовірно більшість були представниками чоловічої статі ( $p \leq 0,05$ ). Чоловіки достовірно частіше, у порівнянні з жінками, використовували фізичну агресію ( $p \leq 0,05$ ). Жінки частіше, порівняно з чоловіками, почували образу та мали почуття провини ( $p \leq 0,05$ ). Взагалі дослідження виявляє тенденцію до придушення прямого прояву агресії у вербальній або фізичній формі та схильність до використання проявів непрямої агресії, що може призводити до виникнення аутоагресивних тенденцій, в тому числі, суїцидальних думок та намірів.

За результатами вивчення параметрів уваги у всіх пацієнтів з ПШД виявлено зниження показників уваги. Так, зниження стійкості уваги визначено у 63,24 % чоловіків (Г1) та 69,86 % жінок (Г2); порушення концентрації уваги спостерігались у 64,71 %

хворих Г1 та 75,34 % пацієнок Г2; зниження можливостей розподілу уваги характеризувало 75,00 % чоловіків Г1 та 72,60 % досліджуваних Г2; низький рівень переключення уваги зустрічався у 61,76 % хворих Г1 та 60,27 % пацієнтів Г2. Можливості пам'яті пацієнтів з ПШД відповідали віковій нормі, при цьому через виснажуваність уваги та астенію спостерігалось зниження ефективності запам'ятовування вербального матеріалу. Серед особливостей мислення у більшості чоловіків (67,32 %) простежувалось збільшення числа атрибутивних і конкретних образів (23,38 %). У жінок спостерігалось більше метафоричних (53,32 %) та графічних (46,32 %) образів (різниця між Г1 і Г2 є достовірною,  $p \leq 0,05$ ).

Середні бали за всіма шкалами опитувальника вольового самоконтролю були низькими (Г1 – 6,5 бала, Г2 – 6,8 бала). У чоловіків з ПШД ризик суїцидальної поведінки найчастіше був пов'язаний з факторами «соціальний песимізм» (5,9 бала), «неспроможність» (5,6 бала), «часова перспектива» (5,5 бала), «афективність» (5,2 бала). У жінок ризик суїцидальної поведінки був достовірно меншим, у порівнянні з чоловіками, про що свідчили і низькі значення за більшістю шкал опитувальника, а також вищий (порівняно з Г1) показник за антисуїцидальним фактором ( $p \leq 0,05$ ). Суїцидальний ризик у жінок з ПШД здебільшого був пов'язаний з факторами «демонстративність» (5,3 бала) та «афективність» (5,0 бала). Позники якості життя в цілому знаходились в діапазоні середніх значень. Біля половини чоловіків та жінок з ПШД мали поганий або дуже поганий рівень адаптації (Г1 – 67,65 %; Г2 – 46,58 %), при цьому жінки були достовірно більш адаптованими, у порівнянні з чоловіками ( $p \leq 0,05$ ). За оцінкою досліджених рівень соціальної підтримки, яку вони відчувають, був низьким, при цьому найменші оцінки стосувались фактору «соціальна підтримка від «значимих інших» (Г1 – 0,9 бала; Г2 – 0,6 бала).

Визначено та структуровано основні чинники ризику рецидиву ПШД: *біологічні*: генетична обтяженість, органічні порушення, пренатальні фактори, інтоксикації; *психологічні*: порушення уваги, порушення пам'яті, порушення мислення, підвищення рівню тривоги, депресивні тенденції, агресивність; *мікросоціальні*: відсутність розуміння та підтримки в родині, конфлікти відсутність власного житла, самотнє проживання, відсутність розуміння на роботі, відсутність друзів та близьких, відсутність або втрата місця роботи; *макросоціальні*: відсутність толерантного відношення в суспільстві, низький рівень поінформованості в громаді, відсутність системи мультидисциплінарного супроводу на амбулаторному етапі.

Обґрунтовано, розроблено і впроваджено в клінічну медико-психологічну практику комплексний гендерно-специфічний сімейноцентрикований медико-психологічний супровід для пацієнтів з ПШД з урахуванням визначених мішеней психокорекції. Супровід на стаціонарному етапі включав участь родичів та складався із тренінгу суспільних здібностей, терапії зайнятостю, індивідуального психологічного консультування. Для родичів пацієнтів було організовано програму психоосвітніх втручань. На амбулаторному етапі в межах супроводу було організовано домашні візити, які здійснювались спільною виїзною бригадою охорони психічного здоров'я з метою попередження психотичних проявів у пацієнтів та профілактики зайвих госпіталізацій у психіатричний стаціонар. Для пацієнтів продовжували терапію зайнятостю. Також було створено інтернет портал, на якому пацієнти з ПШД та їх родичі могли спілкуватись один з одним, ставити питання фахівцям. Для родичів пацієнтів було організовано роботу груп самопомоги. Апробація заходів психосоціального супроводу показала їх ефективність в 72,37 % випадків ( $p \leq 0,05$ ).

Таким чином, проведене дослідження доводить, що підвищувати якість реабілітаційної допомоги пацієнтам психіатричних стаціонарів необхідно завдяки впровадженню сучасних, а також форм і методів роботи з душевнохворими на основі сімейно-орієнтованого підходу. Підвищувати кваліфікацію лікарів-психіатрів, психотерапевтів, психологів, соціальних працівників. Проводити професійну підготовку фахівців з питань реабілітації в психіатрії на базі психіатричних стаціонарів, диспансерів та кафедр ВНЗ.

#### Висновки

1. Визначено характерні індивідуально-психологічні особливості пацієнтів з ПШД: *психоемоційні* – підвищення тривоги, депресії, аутоагресивні тенденції; *когнітивні* – виснажуваність уваги, астенія та зниження ефективності запам'ятовування вербального матеріалу, зниження концентрації, розподілу та переключення уваги, специфічні особливості мислення, характерні для шизофренічного симптомокомплексу; *соціально-психологічні* низький рівень самоконтролю, ризик суїцидальної поведінки, низький рівень використання ресурсів соціальної підтримки, зниження якості життя.
2. Виділено основні чинники ризику рецидиву при ПШД: *біологічні*: генетична обтяженість, органічні порушення, пренатальні фактори, інтоксикації; *психологічні*: порушення уваги, порушення пам'яті, порушення мислення, підвищення рівню тривоги, депресивні тенденції, агресивність; *мікросоціальні*: відсутність розуміння та підтримки в родині, конфлікти відсутність власного житла, самотнє проживання, відсутність розуміння на

роботи, відсутність друзів та близьких, відсутність або втрата місця роботи; *макросоціальні*: відсутність толерантного відношення в суспільстві, низький рівень поінформованості в громаді, відсутність системи мультидисциплінарного супроводу на амбулаторному етапі.

3. В клінічну практику впроваджено програму медико-психологічного супроводу, який включав два етапи: перший проводився впродовж стаціонарного лікування та мав психокорекційну спрямованість, другий етап, психопрофілактичний, підтримуючий, було організовано в амбулаторний період. Визначено, що впроваджений авторський медико-психологічний супровід є ефективним і дозволяє значно покращити якість життя хворих (статистична різниця між основними групами та відповідними групами порівняння на етапі після корекції є достовірною,  $p \leq 0,05$ ).

**Перспективи подальших досліджень.** Виявлені автором дезадаптивні особливості в клініко-психопатологічній, індивідуально-психологічній та

психосоціальної сферах, з урахуванням гендерного аспекту, сприяють виявленню мішеней фармако- та психотерапевтичного впливу, що підвищує якість надання допомоги хворим на параноїдну шизофренію та їх родинам. Отримані в процесі дослідження дані дозволяють оптимізувати діагностичний процес щодо пацієнтів з ПФШ, що, взагалі, сприятиме подальшому вдосконаленню та підвищенню ефективності лікувально-діагностичної та профілактичної роботи з пацієнтами та їх родинами. Нові дані даного дослідження щодо гендерної специфіки порушень при ПФШ дозволяють уточнити діагностичний інструментарій, впровадити адекватні методи фармакотерапії, психотерапії та розробити індивідуальну програму психосоціальної реабілітації для кожного хворого та його родини. Результати дослідження та сформульовані висновки призначені для застосування в практичній роботі психіатрів, психотерапевтів, медичних та практичних психологів, реабілітологів, соціальних працівників.

## References

1. Mikhaylov BV. Sovremennoe sostoyanie problemy shizofrenii (obzor literatury). *Ukrayinskiy visnik psikhonevrologiyi*. 2010; 4 (65): 39-47. [Russian].
2. Maruta NA. Vosstanovlenie sotsialnogo funktsionirovaniya – osnovnaya tsel terapi i depressii. *NeyroNEWS: psikhonevrologiya i neyropsikhiatriya*. 2013; 8 (53): 16-20. [Russian].
3. Pinchuk IYA, Kolodyezhnyi OV, Ladyk–Bryzhalova AK, Yachnik YuV. Spilnotni sluzhby okhorony psikhichnoho zdorov'ya – perspektyvnyi napryam rozvytku psykhiatrychnoi sluzhby Ukrainy. *Ukraina. Zdorov'ya natsiyi*. 2016; 4 (40): 162-6. [Ukrainian].
4. Maruta NO, Yur'yeva LM, Panko TV. *Pervynnyi psykhotychnyi epizod: diahnostyka, farmakoterapiya ta psykhosotsialna rehabilitatsiya (metodychni rekomendatsiyi)*. Kharkiv, 2010. 31 s. [Ukrainian].
5. Ashirbekov BM. Sotsialnoe funktsionirovanie i kachestvo zhizni bolnykh s postshizofrenicheskimi depressiyami. *Voprosy mentalnoy meditsiny i ekologii*. 2008; 14 (1): 37-53. [Russian].
6. Gumenyuk LN. Kliniko-sotsialnaya kharakteristika stradayushchikh psikhicheskimi rasstroystvami s ogranichennoy sposobnostyu integratsii v soobshchestvo (bezdomnye). *Ukrayinskiy visnik psikhonevrologiyi*. 2008; 16 (1): 9-12. [Russian].
7. Prib HA. Dysfunktsiya sotsialnykh roley u patsiyentiv, yaki strazhdayut na psykhični rozlady. *Arkhiv psykhiatriyi*. 2007; 1: 26-33. [Ukrainian].
8. Buzdyhan OH. Dyferentsiyovani pidkhody do psykhosotsialnoi rehabilitatsiyi khvorykh na shyzofreniyu z urakhuvanniam kliniko-funktsionalnykh hendernykh osoblyvostey. *Ukrainskyi visnyk psykhonevrolohiyi*. 2016; 24 (89): 47-53. [Ukrainian].
9. Ryapolova TL. *Rannya rehabilitatsiya khvorykh na shyzofreniyu (biopsykhosotsialna model): avtoref. diss. ... doktora med. nauk. Abstr. Dr. Sci. (Med.)*. Kharkiv, 2010. 32 s. [Ukrainian].
10. Raygorodskiy DYа. *Prakticheskaya psikhodiagnostika. Metodiki i testy*. Samara: «Bakhrakh-M», 2002. – 672 s. [Russian].
11. Lapach SN, Chubenko AV, Babich PN. *Statisticheskie metody v mediko-biologicheskikh issledovaniyakh s ispolzovaniem Excel*. Kiev: Morion, 2001. 408 s. [Russian].

УДК 616.895.8-06:616.89-008.454-055.1-085.851

### ОРГАНИЗАЦИЯ МЕДИКО-ПСИХОЛОГИЧЕСКОЙ ГЕНДЕРНО-СПЕЦИФИЧЕСКОГО СЕМЕЙНОЦЕНТРИРОВАННОГО СОПРОВОЖДЕНИЯ ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ С ПОСТШИЗОФРЕНИЧЕСКОЙ ДЕПРЕССИЕЙ

**Стаханов К. О.**

**Резюме.** Целью данного исследования стало изучение гендерных клинико-психопатологических и индивидуально-психологических особенностей пациентов с ПШД, и разработка и внедрение мероприятий медико-психологического симейноцентрированного гендерно-специфического сопровождения пациентов

с постшизофренической депрессией. Для участия в исследовании были включены 141 пациент с постшизофренической депрессией. Все обследованные были разделены на две группы по гендерному признаку. Программа медико-психологического сопровождения включала два этапа: первый проводился в течение стационарного лечения и имел психокоррекционную направленность, второй этап, психопрофилактический, поддерживающий, был организован в амбулаторный период.

**Ключевые слова:** постшизофреническая депрессия, медико-психологическом сопровождение, гендер, семейноцентрированность.

UDC 616.895.8-06:616.89-008.454-055.1-085.851

**Organization of Medical and Psychological Gender-Special Family Certified Support for Patients with Post-Schizophrenic Depression**  
**Stakhanov K. O.**

**Abstract.** This research is devoted to the study of post-schizophrenic depression, its clinical and psychopathological features, the adaptation of patients with this pathology, and the development of approaches to rehabilitation. Interest in the study of this pathology is dictated by significant medical, social and economic consequences of schizophrenia associated with chronic course, high percentage of people with disabilities among patients, high cost of treatment. Therefore, the purpose of this study was to study the gender clinical and psychopathological and individual psychological characteristics of post-schizophrenic depression patients, and to develop and implement measures for the medical-psychological family-centered gender-specific support of post-schizophrenic depression patients. 141 patients with post-schizophrenic depression participated in the study. All the subjects were divided into two groups according to gender: 68 men were the first group (G1), and 73 women comprised the second group (G2). Terms of work corresponded to generally accepted norms of ethics and morality, the requirements of observance of human rights, personal interests of all participants in the study. The patients and their relatives were acquainted with the subject, purpose and methods of this study.

According to the results of the study, characteristic of individual psychological features of patients with PSD are defined: psycho-emotional - anxiety increase, depression, auto-aggressive tendencies; cognitive - depletion of attention, asthenia and reduction of the efficiency of memorization of verbal material, reduction of concentration, distribution and switching of attention, specific features of thinking, characteristic of the schizophrenic symptom complex; socio-psychological low level of self-control, the risk of suicidal behavior, low use of social support resources, lower quality of life.

The main distinguished factors of relapse risk at PSD are the following: biological: genetic burden, organic disorders, prenatal factors, intoxication; psychological disorders: attention violation, memory impairment, mental disorder, increased level of anxiety, depressive tendencies, aggressiveness; micro-social: lack of understanding and support in the family, conflicts, lack of own housing, lonely accommodation, lack of understanding at work, lack of friends and relatives, absence or loss of employment; macro-social: lack of tolerant attitude in society, low level of awareness in the community, lack of multidisciplinary support system at the outpatient stage.

In clinical practice, we introduced the program of medical and psychological support, which included two stages: the first was conducted during inpatient treatment and had a psycho-correction orientation, the second stage – psycho prophylaxis/ supportive, was organized in the outpatient period. It is determined that implemented author's medical and psychological support is effective and can significantly improve the quality of patients life (the statistical difference between the main groups and the corresponding groups in comparison at the stage after the correction is reliable,  $p \leq 0.05$ ).

Thus, the conducted research proves that improving the quality of rehabilitation care for patients in psychiatric inpatient facilities is necessary due to the introduction of modern family-oriented approach – forms and methods of work with mentally ill people and their families. The qualification help of psychiatrists, psychotherapists, psychologists, social workers was also provided to these families. To solve the problem we need to conduct professional training of specialists on rehabilitation in psychiatry based on psychiatric inpatient institutions, dispensaries and departments of higher educational institutions.

**Keywords:** post-schizophrenic depression, medical and psychological support, gender, family-centeredness.

Стаття надійшла 17.08.2017 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs02.04.121

УДК 615.272:616.127-005.4-06:[616.36-003.826+616-056.52]

Шевченко Т. І., Сорокіна С. І., Кудря І. П., Шапошник О. А.

## ВПЛИВ ЛІКУВАННЯ ЛЕВОКАРНІТИНОМ НА ПЕРЕБІГ СТАБІЛЬНОЇ ІШЕМІЧНОЇ ХВОРОБИ СЕРЦЯ У ПАЦІЄНТІВ З НЕАЛКОГОЛЬНОЮ ЖИРОВОЮ ХВОРОБОЮ ПЕЧІНКИ ТА ОЖИРІННЯМ

Вищий державний навчальний заклад України  
«Українська медична стоматологічна академія», Полтава

shevchenkot67@gmail.com

Метаболічний синдром, що супроводжується надмірною масою тіла, є предиктором ішемічного ураження міокарда при ішемічній хворобі серця (ІХС) та печінки при неалкогольній жировій хворобі печінки (НАЖХП). Обстежено 68 хворих із стабільною ішемічною хворобою серця (ІХС) у поєднанні з НАЖХП та ожирінням. Обстежені пацієнти були розподілені на основну групу та контрольну групу. Основна група складала 35 пацієнтів, які на тлі стандартної фармакотерапії ІХС отримували препарат левокарнітин у дозі 20 мг/кг на добу внутрішньовенно протягом 10 днів і в подальшому продовжували терапію всередину 1 г 2 рази на добу ще 21 день. Контрольну групу склали 33 пацієнти, які отримували виключно стандартну терапію ІХС. Виявлені позитивні зміни ліпідного профілю, показників добового моніторингу ЕКГ та в цілому покращення клінічного стану пацієнтів.

**Ключові слова:** стабільна ішемічна хвороба серця, неалкогольна жирова хвороба печінки, ожиріння, левокарнітин.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Стаття є фрагментом планової НДР ВДНЗУ «УМСА» «Запальний, ішемічний, больовий синдром у хворих на ішемічну хворобу серця: тригери, роль супутньої патології, механізми, критерії діагностики, лікування», № державної реєстрації 0112U003122.

**Вступ.** Основною причиною інвалідизації та смертності працездатного населення більшості розвинених країн Європи та і всього світу на сьогодні є ішемічна хвороба серця (ІХС).

Лікування метаболічних порушень при ішемічному ураженні міокарда потребує ретельного вивчення особливостей клінічного перебігу з урахуванням супутньої патології або патогенетично взаємопов'язаних станів. Розповсюдженість метаболічного синдрому у хворих на ІХС досить висока. До факторів, що впливають на тяжкість перебі-

гу захворювання належать вік старше 50 років, індекс маси тіла (ІМТ) >30, дисліпідемія.

Метаболічний синдром, що супроводжується надмірною масою тіла, є також предиктором неалкогольної жирової хвороби печінки (НАЖХП), яка в свою чергу є початковою стадією патогенетичного ланцюга жирового ураження печінки у хворих з патологією серцево-судинної системи і супроводжується у них більш високим кардіометаболічним ризиком [2, 5, 9, 14].

У спільних клінічних рекомендаціях по лікуванню НАЖБП Європейської асоціації з вивчення печінки, Європейської асоціації з вивчення цукрового діабету і Європейської асоціації з вивчення ожиріння (EASL / EASD / EASO, 2016) відзначено, що серцево-судинні ускладнення впливають на перебіг НАЖБП і диктують необхідність обов'язкового скринінгу ССЗ у всіх пацієнтів для оцінки факторів ризику [4, 6, 11].

Вірогідність кардіоваскулярного ризику у пацієнтів з НАЖХП залежить від проатерогенного сироваткового ліпідного профілю, що супроводжується низьким рівнем холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ХС ЛПВЩ), високим рівнем тригліцеридів (ТГ), ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ) та аполіпопротеїну В100 [1, 7, 13]. Посилений синтез ТГ в печінці і надмірна продукція ліпопротеїнів дуже низької щільності (ЛПДНЩ) ще більше знижують рівень ХС ЛПВЩ і збільшують концентрацію ЛПНЩ [1, 7, 12, 14]. Процеси, що є причинними факторами цього типу дисліпідемії, можуть супроводжуватись зниженням активності ліпаз.

Дослідження деяких авторів показують, що акумуляція жиру в печінці (жирова інфільтрація печінки) може бути незалежним фактором дисліпідемії [1, 10, 14].

Рівень жирової тканини у печінці виявляється та вимірюється за допомогою протонної магнітно-резонансної спектроскопії та чітко корелює,

зокрема, з міокардіальною перфузією, що забезпечується адекватним функціонуванням коронарних артерій [1, 12].

Отже, фактори ризику, патогенетичні процеси виникнення та прогресування ішемічного ураження міокарда при ІХС та жирового переродження печінки з наступним фіброзом при НАЖХП багато у чому подібні.

У загальній популяції у розвинутих країнах Європи розповсюдженість НАЖХП складає 10-24%, серед осіб із підвищеною масою тіла – 57-74%.

За останні 5 років захворюваність на неалкогольний стеатогепатит в Україні зросла більш ніж на 75%. Значна поширеність НАЖХП та часте поєднання із ІХС потребує особливих підходів до визначення тактики лікування, ретельного підбору фармакологічних засобів [3].

Серед препаратів, що забезпечують нормалізацію метаболічного статусу, корегують дисліпідемію наша увагу привернув левокарнітин, що має анаболічний ефект, знижує основний обмін, має антигіпоксичну, стимулюючу ліпідний обмін фармакологічну дію.

Антиішемічний та антиаритмічний ефекти левокарнітину пов'язані з посиленням метаболізму глюкози, обмеженням токсичного впливу довголанцюгової ацетил-КоА ацетил-карнітину на кардіоміоцити, що збільшує кровоток в коронарних судинах [8]. В процесі обміну речовин природним компонентом метаболізму карнітину в організмі людини є пропіоніл-Л-карнітин, що має високу кардіотропність завдяки значній спорідненості до карнітинтрансферази, збільшуючи рівень карнітину, і забезпечує тим самим транспорт вільних жирних кислот в мітохондрії. За даними Siliprandi N., et al. (1991) Л-карнітин стимулює цикл Кребса при ішемії міокарда шляхом зменшення гіпоксії завдяки пропіонату, що є субстратом, який легко метаболізується та трансформується в сукцинат без додаткових енерговитрат.

**Метою дослідження** було визначення впливу левокарнітину на перебіг стабільної ІХС у поєднанні з НАЖХП та ожирінням.

**Об'єкт і методи дослідження.** Об'єктом дослідження були 68 хворих на ІХС у поєднанні з НАЖХП та ожирінням (ІМТ>30), які розподілені на основну та контрольну групу. До основної групи увійшли 35 пацієнтів, які отримували стандартну фармакотерапію ІХС (нітрати короткої, бета-адреноблокатори або антагоністи кальцієвих каналів, статини, дезагреганти, за потреби нітрати тривалої дії, інгібітори ангіотензинперетворюючого фермента (АПФ), антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів, діуретики) в поєднанні з препаратом левокарнітин у дозі 20 мг/кг на добу внутріш-

ньовенно протягом 10 днів і в подальшому по 1 г 2 рази на добу всередину 21 день. У 16 пацієнтів (45,7%) діагностовано стабільну стенокардію напруження II функціонального класу (ФК), у 19 (54,3%) – III ФК згідно класифікації Канадського кардіологічного товариства. Гіпертонічну хворобу (ГХ) II ст. виявили у 22 хворих (62,9%), ГХ III ст. і постінфарктний кардіосклероз - у 13 хворих (37,1%). Середній вік досліджених становив 70,32±2,71 років (M±SEM), максимум – 83 роки, мінімум – 40 років. За статтю пацієнти розподілялись наступним чином: 20 (57,1%) чоловіків та 15 (42,9%) жінок.

Контрольну групу склали 33 хворих з ІХС у поєднанні з НАЖХП та ожирінням, які отримували виключно стандартну терапію стабільної ІХС. У 14 пацієнтів (42,4%) діагностовано стабільну стенокардію напруження II ФК, у 19 (57,6%) – III ФК. Вік досліджених склав 67,85±3,24 років (M±SEM), максимум – 80, мінімум – 44 роки. Кількість чоловіків, що взяли участь в обстеженні – 19 (57,6%), жінок – 14 (42,4%).

Діагноз ІХС, ГХ, НАЖХП встановлювали відповідно до Рекомендацій Європейського товариства кардіологів з діагностики та лікування стабільної ІХС (2013), Рекомендацій з артеріальної гіпертензії Європейського товариства гіпертензії та Європейського товариства кардіологів (2013), Уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної, третинної (високоспеціалізованої) допомоги хворим на стабільну ішемічну хворобу серця (Наказ МОЗ України 02.03.2016 за № 152) та адаптованої клінічної настанови, заснованої на доказах «Неалкогольна жирова хвороба печінки» (Наказ МОЗ України 06.11.2014 № 826).

Всім пацієнтам, крім загальноклінічного обстеження, проводилося (до і через 1 місяць лікування) добове моніторування електрокардіограми (ЕКГ) з використанням Холтерівської системи «LABTECH Ltd», версія програмного забезпечення V4.04.RC14), визначення показників ліпідограми (рівня загального холестерину (ЗХС), тригліцеридів (ТГ), ліпопротеїнів низької (ЛПНЩ) та високої (ЛПВЩ) щільності, індексу атерогенності (ІА)) на автоматичному біохімічному аналізаторі Sapphire 400 («Hirose Electronic System»). Наявність НАЖХП (жирову інфільтрацію печінки) діагностували при ультразвуковому дослідженні органів черевної порожнини на апараті Logiq F8 («General Electric»).

Дослідження проведено з дотриманням основних біоетичних положень Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (від 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.

**Таблиця 1** – Зміни показників Холтеровського моніторування ЕКГ у хворих на ІХС в поєднанні з НАЖХП та ожирінням (M±SEM)

Показник	Пацієнти основної групи (n=35)		Пацієнти контрольної групи (n=33)	
	До лікування	Через 1 місяць після лікування у поєднанні з левокарнітином	До лікування	Через 1 місяць після стандартного лікування
Тривалість ішемії на добу, хв.	38,7±1,8	23,4±1,9*	35,2±2,0	27,8±1,4*
Середня тривалість епізодів ішемії, хв.	12,6±0,9	7,3±0,6*	13,2±0,5	8,9±0,2*
Кількість шлуночкових екстрасистол	289,4±8,17	173,2±10,4**	272,9±8,3	193,7±9,6**
Кількість суправентрикулярних екстрасистол	195,7±8,4	133,7±8,9*	201,4±9,7	162,8±9,8*

**Примітки:** M – середня; SEM – стандартна похибка; \* -  $p < 0,05$ , різниця між групами за даними двовибіркового t-тесту Ст'юдента; \*\*  $p < 0,05$  - різниця між групами за даними тесту Mann-Whitney.

Статистичний аналіз отриманих результатів проводився з використанням програми SPSS for Windows Release 13.00, SPSS Inc., 1989-2004. Основні статистичні характеристики включали: M - середню арифметичну, SEM – стандартну похибку. Оцінка достовірності відмінностей середніх величин для двох незалежних вибірок варіабельностей використовувалася двовибірковий t критерій Стюдента та його непараметричний аналог Mann-Whitney. Для малих та неоднорідних груп використовували непараметричні критерії. Різницю між порівнюваними величинами вважали вірогідною при  $p < 0,05$ .

**Результати досліджень та їх обговорення.** В результаті проведеного дослідження виявлено зменшення кількості епізодів та середньої тривалості періодів ішемії за добу, кількості порушень серцевого ритму у всіх пацієнтів на тлі проведеного лікування з більш значною позитивною динамікою змін тривалості періодів ішемії та кількості шлуночкових та суправентрикулярних екстрасистол у групі, що отримувала додатково левокарнітин (**табл. 1**).

Покращення клінічного стану пацієнтів, що оцінювалось за кількістю нападів стенокардії та потребою у нітрогліцерині, відзначалось в обох досліджуваних групах, але було більш виражене у хворих основної групи (**табл. 2**).

Динаміка змін показників ліпідного обміну у обстежених хворих свідчить про позитивний вплив

лікування на жировий обмін з достовірним зниженням рівня ЗХС, ТГ та тенденцією до підвищення ХС-ЛПВЩ в обох групах, але ступінь оптимізації цих даних виявився більш вагомим у хворих основної групи. Проте, показники рівня ХС-ЛПНЩ, ІА достовірно знижувалися лише у пацієнтів, які у доповнення до основної терапії застосовували у лікування левокарнітин (**табл. 3**).

Виявлені позитивні зміни ліпідного профілю, показників добового моніторування ЕКГ та в цілому покращення клінічного стану пацієнтів, вірогідно, пов'язані із тим, що левокарнітин є головним кофактором обміну жирних кислот в тканинах серця, печінки і скелетних м'язах, відіграє роль основного транспортера довголанцюгових жирних кислот в мітохондрії, де відбувається їх бета-окислення до ацетил-КоА з подальшим утворенням АТФ. Препарат сприяє проникненню через мембрани мітохондрій та розщепленню довголанцюгових жирних кислот, має ліпідомобілізуючу дію, що обумовлено наявністю трьох лабільних метильних груп у хімічній структурі, знижує надлишкову масу тіла, зменшує вміст жиру в мускулатурі. Легко проникає у печінку та міокард, дещо повільніше – у м'язи. Препарат зменшує симптоми фізичного і психічного перенапруження, виявляє нейро-, гепато- та кардіопротекторну дію, сприяє зменшенню вираженості ішемії міокарда, знижує вміст в крові холестерину, стимулює клітинний імунітет.

**Таблиця 2** – Показники клінічного стану пацієнтів з ІХС в поєднанні з НАЖХП та ожирінням (M±SEM)

Показник	Пацієнти основної групи (n=35)		Пацієнти контрольної групи (n=33)	
	До лікування	Через 1 місяць після лікування у поєднанні з левокарнітином	До лікування	Через 1 місяць після стандартного лікування
Кількість нападів стенокардії за тиждень	9,6±1,4	4,1±0,63*	8,7±1,8	5,9±0,56*
Потреба в нітрогліцерині (табл. за тиждень)	8,7±2,14	3,2±0,45*	9,1±1,47	6,3±0,48*

**Примітки:** M – середня, SEM – стандартна похибка, \* -  $p < 0,05$ , різниця між групами за даними двовибіркового t-тесту Ст'юдента.

**Таблиця 3** – Динаміка змін показників ліпідного спектру крові у хворих на ІХС в поєднанні з НАЖХП та ожирінням (M±SEM)

Показники, ммоль/л	Пацієнти основної групи (n=35)		Пацієнти контрольної групи (n=33)	
	До лікування	Через 1 місяць після лікування у поєднанні з левокарнітином	До лікування	Через 1 місяць після стандартного лікування
ЗХС	6,85±0,34	4,15±0,2*	6,67±0,29	5,02±0,19*
ТГ	2,76±0,11	1,4±0,17**	2,64±0,18	1,73±0,12**
ХС-ЛПВЩ	0,78±0,32	1,2±0,14	0,84±0,16	1,3±0,18
ХС-ЛПНЩ	5,88±0,12	3,9±0,21*	5,74±0,16	4,2±0,13
ІА	3,67±0,43	2,4±0,18**	3,24±0,35	2,9±0,2

**Примітки:** М – середня, SEM – стандартна похибка, \* - p<0,05, різниця між групами за даними двовибіркового t-тесту Ст'юдента. Примітки: М – середня, SEM – стандартна похибка, \* p<0,05 - різниця між групами за даними двовибіркового t-тесту Ст'юдента, \*\* p<0,05 - різниця між групами за даними тесту Mann-Whitney.

**Висновки**

1. Використання левокарнітину у комплексному лікуванні хворих зі стабільною ІХС у поєднанні з НАЖХП та ожирінням істотно впливає на нормалізацію показників ліпідного обміну.
2. Прийом левокарнітину впродовж 1 місяця покращує клінічний перебіг стабільною ІХС у хворих ожирінням та НАЖХП, зменшуючи кількість епізодів та тривалості періодів ішемії.
3. У пацієнтів, яким в доповнення до стандартного лікування застосовували левокарнітин, покращувалась якість життя, що проявлялось у зменшенні кількості нападів стенокардії та потреби у нітратах.

4. Враховуючи подібність патогенетичних процесів при ІХС та НАЖХП доцільно додавати левокарнітин до загальноприйнятої схеми лікування хворих зі стабільною ІХС у поєднанні з НАЖХП та ожирінням.

**Перспективи подальших досліджень.** Планується продовження дослідження впливу комплексного лікування з використанням левокарнітину на толерантності до фізичних навантажень з використанням велоергометричної проби та проби з 6-хвилинною ходьбою у пацієнтів зі стабільною ішемічною хворобою серця у поєднанні з НАЖХП та ожирінням.

**References**

1. Babak OYa, Kolesnikova EV. Nealkogolnaya zhirovaya bolezn pecheni i kardiovaskulyarnyy risk: sovremennyy vzglyad na problemu. Optimizatsiya terapii. Novini meditsini ta farmatsiyi. 2012; 8 (410). Available from: [http://www.mif-ua.com/archive/article\\_print/29397](http://www.mif-ua.com/archive/article_print/29397). – Zagl s ekrana. – Data obrashcheniya: 12.07.2017. [Russian].
2. Kolesnikova EV. Nealkogolnaya zhirovaya bolezn pecheni kak nezavisimyy faktor riska subklinicheskogo ateroskleroza. Zdorov'ya Ukraini: medichniy portal. Available from: <http://health-ua.com/stati/gastroenterology/nealkogolnaya-zhirovaya-bolezn-pecheni-kak-nezavisimiy-faktor-riska-subklinicheskogo-ateroskleroza.html>. – Zagl. s ekrana. – Data obrashcheniya: 12.07.2017. [Russian].
3. Skrypnyk IM, Dubrovynska TV. Optymizatsiya rannoї ta dovhotryvaloї statynoterapiyi u khvorykh na infarkt miokarda u poyednanni z nealkoholnym steatohepatytom (100.14/168.14): metodychni rekomendatsiyi; MOZ, Ukrainskyi tsentr nauk med informatsiyi ta patentno-litsenziynoi roboty. Kyiv, 2014. 36 s. [Ukrainian].
4. Skrypnyk IN. Otsenka terapevticheskikh podkhodov k lecheniyu nealkogolnogo steatogepatita v Ukraine i ego vzaimosvyaz s faktorami riska: rezultaty multitsentrovogo prospektivnogo issledovaniya DIREG\_L\_04443. *Suchasna gastroenterologiya*. 2013; 2: 64-71. [Russian].
5. Byrne CD, Targher G. NAFLD: A multisystem disease. *J Hepatol*. 2015; 62: 47–64. DOI: 10.1016/j.jhep.2014.12.012.
6. European Association for the Study of the Liver (EASL), European Association for the Study of Diabetes (EASD) & European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL-EASD-EASO clinical practice guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2016; 64: 1388–402. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2015.11.004>.
7. Gastaldelli A, Kozakova M, Hujlund K, Flyvbjerg A, Favuzzi A, Mitrakou A, Balkau B. Fatty Liver Is Associated with Insulin Resistance, Risk of Coronary Heart Disease, and Early Atherosclerosis in a Large European Population. *Hepatology*. 2009; 49: 1537–44. DOI: 10.1002/hep.22845.
8. Lango R, Smolenski RT, Narkiewicz M, Suchorzewska J, Lysiak-Szydłowska W. Influence of L-carnitine and its derivatives on myocardial metabolism and function in ischemic heart disease and during cardiopulmonary bypass. *Cardiovasc Res*. 2001; 51 (1): 21-9.
9. Lim S, Meigs JB. Links between ectopic fat and vascular disease in humans. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2014; 34: 1820–6. doi: 10.1161/ATVBAHA.114.303035.

10. Loria P, Lonardo A, Bellentani S, Fontana C, Carulli L, Verrone AM, Borsatti A, Bertolotti M, et al. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and cardiovascular disease: an open question. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*. 2007; 17 (9): 684–98.
11. Scorletti E, Calder PC, Byrne CD. Non-alcoholic fatty liver disease and cardiovascular risk: metabolic aspects and novel treatments. *Endocrine*. 2011; 40: 332–43. DOI: 10.1007/s12020-011-9530-x.
12. Stefan N, Kantartzis K, Häring HU. Causes and Metabolic Consequences of Fatty Liver. *Endocr Rev*. 2008; 29 (7): 939–60. DOI: 10.1210/er.2008-0009.
13. Tacer FK, Rozman D. Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Focus on Lipoprotein and Lipid Deregulation. *Journal of Lipids*. 2011; 2011 (5): 1–14. <http://dx.doi.org/10.1155/2011/783976>.
14. Targher G, Arcaro G. Non-alcoholic fatty liver disease and increased risk of cardiovascular disease. *Atherosclerosis*. 2007; 191: 235–40. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2006.08.021.

УДК 615.272:616.127-005.4-06:[616.36-003.826+616-056.52]

### **ВЛИЯНИЕ ЛЕЧЕНИЯ ЛЕВОКАРНИТИНОМ НА ТЕЧЕНИЕ СТАБИЛЬНОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА У ПАЦИЕНТОВ С НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПЕЧЕНИ И ОЖИРЕНИЕМ**

**Шевченко Т. И., Сорочкина С. И., Кудря И. П., Шапошник О. А.**

**Резюме.** Метаболический синдром, сопровождающийся избыточной массой тела, является предиктором ишемического поражения миокарда при ишемической болезни сердца (ИБС) и печени при неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП). Обследовано 68 больных со стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС) в сочетании с НАЖБП и ожирением. Обследованные пациенты были распределены на основную группу и контрольную группу. Основная группа составила 35 пациентов, которые на фоне стандартной фармакотерапии ИБС получали препарат левокарнитин в дозе 20 мг/кг в сутки в течение 10 дней и в дальнейшем продолжали терапию внутрь 1 г 2 раза в сутки еще 21 день. Контрольную группу составили 33 пациента, которые получали исключительно стандартную терапию ИБС. Выявленные положительные изменения липидного профиля, показателей суточного мониторирования ЭКГ и в целом улучшение клинического состояния пациентов.

**Ключевые слова:** стабильная ишемическая болезнь сердца, неалкогольная жировая болезнь печени, ожирение, левокарнитин.

UDC 615.272:616.127-005.4-06:[616.36-003.826+616-056.52]

### **Influence of Levocarnitin Treatment during a Stable Ischemic Heart Disease in Patients with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease and Obesity**

**Shevchenko T. I., Sorokina S. I., Kudrya I. P., Shaposhnyk O. A.**

**Abstract.** Metabolic syndrome which is accompanied by excess body weight is a predictor of ischemic myocardial defeat in ischemic heart disease (IHD) and non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). Among the medicines that provide the normalization of metabolic status, correcting dyslipidemia, we would like to emphasize levocarnitine, which has anabolic effect, reduces the main metabolism, and has antihypoxic, lipid metabolism stimulating pharmacological effect.

*The purpose of the study* is to determine the effect of levocarnitine on the progression of IHD in combination with NAFLD and obesity.

*Materials and methods.* The surveyed patients (68 patients with an average age of  $70.32 \pm 6.71$  years,  $0.90$  ( $M \pm SEM$ ;  $SD$ )) were divided into two groups: the main group and the comparison group.

The main group consisted of 35 patients who received levocarnitine at a dose of 20 mg/kg/day intravenously for 10 days during the period of stay in the hospital, and subsequently on the stage of outpatient treatment continued the therapy per os – 1 g 2 twice a day at the background of the standard IHD pharmacotherapy for another 21 days. The control group consisted of 33 patients who received exclusively standard IHD therapy.

In both groups, in addition to the general clinical trial, daily monitoring of the ECG was performed (before and after 1 month of treatment) using the Holter system "LABTECH Ltd", software version V4.04.RC14), determination of lipidogram indicators (total cholesterol level (TCL), Triglycerides (TG), low-density lipoprotein (LDL-C) and high density (HDL-C), an atherogenicity index (AI)). The presence of NAFLD (fatty liver infiltration) was diagnosed with ultrasound examination of the abdominal organs on the Logiq F8 («General Electric») apparatus.

*Results and discussions.* As a result of the study, significant decrease in the number of episodes and duration of ischemia periods per day in all patients and a tendency to decrease of cardiac rhythm disturbance in the background of treatment with a significant advantage in the group receiving additionally levocarnitine was noticed.

An improvement in the clinical status of patients evaluated by the number of angina attacks and the need for nitroglycerin was observed in both groups, but more pronounced in the patients of the main group.

The dynamics of lipid metabolism indices changes testifies the positive effect of treatment at fat metabolism with a significant decrease in the level of TC, TG and the tendency to decrease LDL-C, AI and increasing of HDL-C, which is more significant in patients of the main group with the use of Levocarnitine therapy.

*Conclusions.* Levocarnitine usage in the complex treatment of patients with stable coronary artery disease in combination with NAFLD and obesity significantly affects the normalization of lipid metabolism rates. Taking Levocarnitine for 1 month improves the clinical course of the disease, reducing the number of episodes and the duration of ischemic periods. The quality of life was improved in patients treated with Levocarnitine in addition to standard treatment, which was confirmed by reducing the number of angina attacks and the need for nitrates. Due to the similarity of pathogenetic processes in IHD and NAFLD, it is expedient to add Levocarnitine to the generally accepted treatment scheme for patients with these nosologies.

**Keywords:** stable ischemic heart disease, non-alcoholic fatty liver disease, obesity, Levocarnitine.

Стаття надійшла 06.09.2017 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

## СОЦІАЛЬНА МЕДИЦИНА ТА ОРГАНІЗАЦІЯ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я

DOI: 10.26693/jmbs02.04.127

УДК 615.5-616.53-002.25

Осипенко Т. С.<sup>1</sup>, Аль-Нагаш М. М.<sup>2</sup>

### СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ОРГАНИЗАЦИИ ДЕРМАТОЛОГИЧЕСКОЙ И КОСМЕТОЛОГИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ БОЛЬНЫМ АКНЕ

<sup>1</sup>Харьковский городской кожно-венерологический диспансер № 4

<sup>2</sup>Центр лазерной и эстетической косметологии "NUCU COSMETIC", Харьков

m\_kochina@yahoo.com

Представлены результаты оценки современного состояния системы оказания медицинской помощи больным акне. Показана необходимость создания единой системы дерматовенерологической и косметологической помощи больным акне с четким определением этапов и последовательности действий, направленных не только на лечение болезни, но и устранение ее косметологических последствий. Для создания единой системы необходима разработка нормативных документов, которые бы регламентировали такую комплексную помощь, а также оптимальный маршрут пациента для получения максимального эффекта от дерматологического и косметологического лечения. Решением проблемы может стать создание единых дерматовенерологических и косметологических центров, в которых пациенты с акне смогут получать полный комплекс услуг, частично на хозрасчетной основе.

**Ключевые слова:** дерматовенерологическая и косметологическая помощь, акне, организация.

**Введение.** Инфекционные и хронические кожные заболевания, а также инфекции, которые передаются половым путем, представляют одну из важнейших медико-социальных проблем в Украине. Они существенно влияют на качество жизни пациентов и их семей и обуславливают рост первичной инвалидности [7]. По оценкам экспертов ВОЗ, ежегодно заболевания кожи поражают от 30 до 70% человек в мире. В Украине ежегодно

свыше 2 млн. человек обращаются за дерматологической и венерологической помощью. Болезни кожи и подкожной клетчатки составляют 5,9 % от всех заболеваний, которые ежегодно регистрируются в Украине, заболеваемость болезнями кожи составляет 3 884,7 на 100 тыс. человек, а заболеваемость инфекциями, передающимися половым путем, включая СПИД - 329,8 на 100 тыс. человек [7].

Угревая болезнь (акне) принадлежит к наиболее распространенным дерматозам фациальной локализации и поражает до 85% лиц в подростковом возрасте и больше 40% лиц старше 25 лет. Во всем мире акне страдают около 650 миллионов человек, что составляет 9,4% населения земного шара [3, 21]. У 1% мужчин и 5% женщин наблюдаются акне после 40 лет [3-5, 21]. Несмотря на появление современных методов лечения, угревая болезнь до сих пор остается одним из наиболее распространенных дерматозов у молодых людей. Уровень заболеваемости акне не только не имеет отчетливой тенденции к снижению, но и существенно повышается.

Пик заболеваемости акне приходится на подростковый возраст, который сопровождается изменениями не только в соматическом состоянии, но и в психоэмоциональной сфере [2, 4].

Самой распространенной формой акне являются юношеские угри, которые наблюдаются у пациентов 12-24 лет почти в 90% случаев. Угревая

сыпь приносит немало переживаний по поводу своей внешности людям любого пола и возраста [2, 8, 9, 11].

Поскольку акне относится к психосоматическим дерматозам, то для них характерны психоэмоциональные нарушения. Психологические проблемы пациентов связаны с неэстетичным видом, что особенно тяжело переживается в подростковом возрасте. Появление высыпаний на коже лица приводит к снижению самооценки, тревоге, депрессии, затрудняют межличностные отношения, что в конечном итоге снижает качество жизни. По данным разных авторов примерно у 40% пациентов отмечаются психоэмоциональные расстройства различной степени выраженности [17-19]. В структуре общей заболеваемости тревожно-депрессивными расстройствами больные с акне, по некоторым данным, занимают 2-е место, опережая по этому показателю многие соматические и кожные заболевания, включая даже больных с онкологической патологией. Пациенты с акне демонстрируют более высокий уровень тревоги и депрессии по сравнению с другими дерматологическими больными — 30% подростков и 5% взрослых нуждаются в активной психолого-психиатрической помощи. Британской ассоциацией дерматологов установлено, что определенные виды дерматоза повышают риск суицидальных попыток и самоповреждающего поведения. В целом акне характеризуется более выраженным влиянием на социальные и психологические компоненты качества жизни, чем другие хронические заболевания, такие как бронхиальная астма и эпилепсия [16]. Особенно остро проблема выражена у женщин и девушек. Локализация дерматоза на открытых участках кожи вызывает глубокие психологические страдания, негативно влияя на качество жизни, социальный статус, профессиональную деятельность, личную жизнь.

Таким образом, акне представляет собой значительную медико-социальную проблему, а устранение его последствий требует совместных усилий специалистов не только дерматовенерологического, но и косметологического профиля.

**Цель работы** – оценка современного состояния системы дермато-косметологической помощи больным акне.

**Объект и методы исследования.** Для достижения цели исследования были проанализированы нормативно-правовые документы, регламентирующие организацию дерматовенерологической помощи больным акне.

**Результаты исследования и их обсуждение.** Акне представляет собой заболевание сальных желез и волосяных фолликулов, функционирова-

ние которых связано с обменом половых гормонов. Кожа представляет собой главное звено метаболизма половых стероидных гормонов, а основными «мишенями» для них являются эпидермис, волосяные фолликулы и сальные железы [2, 4, 20, 21].

Патологический процесс при акне характеризуется хроническим, рецидивирующим течением, иногда принимает персистирующее и стойкие к терапии формы. Преимущественной локализацией акне является кожа лица и верхняя часть груди. Клинические проявления заболевания разнообразны, от небольших, поверхностных папуло-пустулезных до узловато-кистозных абсцессов и дренажных синусов. Конглобатные, инверсные, молниеносные и другие осложненные формы относятся к тяжелым клиническим формам акне, при которых нередко встречаются резидуальные повреждения в виде рубцов, которые обезображивают внешность [2, 3, 5, 11].

Причинами акне являются генетическая предрасположенность, андрогенная стимуляция, повышенное салоотделение и фолликулярный гиперкератоз, приводящие к закупорке протока сальной железы комедонами. В результате размножения *P. acnes* и формирования воспаления вокруг фолликула и сальной железы образуются невоспалительные и воспалительные акне-элементы (папула, пустула, узелок). В зависимости от характера воспаления и распространения патологического процесса в дерме, очаги могут уплотняться, инфильтрироваться или абсцедировать с формированием кист, чем и обусловлено разнообразие клинических проявлений заболевания. В процессе терапии или самопроизвольно при разрешении акне-элементов остаются пятна, депигментированные рубчики, гипертрофические или обезображивающие келоидные рубцы.

Выбор способов лечения при акне зависит от степени тяжести кожного процесса и характера его течения. Назначение соответствующей терапии должно осуществляться с учетом типа кожи, пола, возраста, сопутствующих заболеваний и эффективности предшествующих методов лечения. Наружная терапия назначается больным независимо от степени и тяжести заболевания. Показаниями для назначения системной терапии являются акне средней и тяжелой степени тяжести, психосоциальная дезадаптация, а также образование рубцов и неэффективность наружного лечения [1, 13, 19]. Терапевтические мероприятия включают: местную терапию, применение бактериостатических средств для обработки очагов заболевания, регуляцию работы желез внутренней секреции.

Задачами лечения подавляющего большинства форм угревой болезни являются купирование

признаков захворювання в період обострення і протиповторювальна терапія. К сожалению, исходом захворювання во многих случаях является формирование комплекса вторичных стойких кожных изменений, к которым относятся: расширенные кожные поры, рубцы, дисхромия поражённых участков, изменения сосудов (расширенные капилляры, эритема, пятна, связанные с нарушением микроциркуляции). Все это приводит к неудовлетворенности человека своей внешностью и порождает множество психологических проблем. Это обусловлено еще и тем, что в настоящее время внешний вид человека приобрел не только личностную, но и социальную значимость. Физическая привлекательность становится ведущим фактором при установлении межличностных контактов, ассоциируется с большей социальной успешностью, является одним из критериев отбора на работу. Этот феномен предопределен осложнением социальных коммуникаций, конкуренцией на рынке труда, возрастным цензом, модой [5, 6, 9, 20].

Устранить или максимально смягчить проявления постакне может современная косметология. Это область медицины, главной целью которой является сохранение и возобновление эстетического здоровья человека. Улучшение внешности влияет на социальное благополучие, достижение успеха, приобретения материальных благ, качество жизни человека, личный комфорт. В случае с большими акне это еще и снижение психологического напряжения, повышение самооценки и качества жизни [8, 10, 11, 20].

Арсенал лечебных воздействий на акне современной косметологии достаточно велик. Обычно квалифицированные специалисты проводят косметологические процедуры после завершения основного лечения, когда отсутствует или снижен риск обострения воспалительного процесса, сопровождающего акне. К основным косметологическим методам лечения акне относятся: чистка кожи (мануальная или аппаратная), мезотерапия, эксфолиация (пилинг), ультразвуковые физиопроцедуры. Также применяют химический пилинг, криотерапию, микродермабразию, лазерную дермабразию. В некоторых случаях показано хирургическое удаление отдельных рубцов, иссечение с помощью лазера или электрокоагуляции [14, 15].

К сожалению, в настоящее время в Украине отсутствует система медицинской помощи больным акне, которая бы объединяла возможности дерматологии и косметологии. После завершения лечения у врача дерматолога, в случае возникновения осложнений в виде различных косметических дефектов, пациент вынужден сам искать пути улучшения своей внешности. Результативность

такого поиска определяется наличием у больного правильной информации о существующих косметологических услугах и специалистах, а также уровнем его материальных возможностей, поскольку в нашей стране в большинстве случаев косметологическую помощь оказывают частные клиники и центры. В них имеется современная аппаратура, используются новые эффективные технологии лечения, позволяющие значительно улучшить внешний вид пациентов. Однако стоимость курса лечения в таких клиниках достаточно высокая, что не позволяет большинству больных, особенно из социально незащищенных слоев населения, пользоваться их услугами.

В проекте «Унифицированного клинического протокола первичной, вторичной (специализированной) и третичной (высокоспециализированной) медицинской помощи при акне» не предусмотрена косметологическая помощь, а прописаны только основные подходы к лечению данной патологии, а также диспансерному наблюдению [12]. В соответствии с предлагаемым Протоколом основными задачами лечения больных являются: выявление и устранение причин возникновения заболевания, устранение его воспалительных проявлений с использованием комплекса медикаментозных средств, местная терапия проявлений акне. В большинстве случаев весь комплекс мероприятий приводит к улучшению состояния пациента и снижению внешних проявлений заболевания, но не решает проблемы косметических проявлений постакне.

#### Выводы

1. На современном этапе существует потребность в создании единой системы дерматовенерологической и косметологической помощи больным акне с четким определением этапов и последовательности действий, направленных не только на лечение болезни, но и устранение ее косметологических последствий.
2. Необходима разработка нормативных документов, которые бы регламентировали такую комплексную помощь, а также оптимальный маршрут пациента для получения максимального эффекта от дерматологического и косметологического лечения.
3. Возможным решением проблемы может стать создание единых дерматовенерологических и косметологических центров, в которых пациенты с акне смогут получать полный комплекс услуг, частично на хозрасчетной основе.

**Перспективой дальнейших исследований** является разработка предложений по оптимизации системы дерматовенерологической и косметологической помощи больным акне.

## References

1. Adaskevich VP. *Akne i rozatsea*. SPb: Izd-vo «Olga», 2000. 132 s. [Russian].
2. Masyukova SA, Bekmagomaeva ZS, Razumova SA, Gunina NV. Akne u podrostkov. *Lechashchii vrach*. 2003. 05.03 [digital resource]. Available from: <http://www.lvrach.ru/2003/05/4530350/> [Russian].
3. Ambrosimova T. Ugrevaya bolezn. *Kosmetik international journal*. 2003; 1: 58-61. [Russian].
4. Guley LO. Suchasni uyavleniya pro etiopatogenez vugrovoyi khvorobi. *Bukovinskiy medichniy visnik*. 2006; 10 (1): 98-106.
5. Danilova AA, Sheklakova MN. Akne. *Russkiy meditsinskiy zhurnal*. 2001; 9 (11): 452-6. [Russian].
6. Im IS. Metody otsenki pokazateley kachestva zhizni u bolnykh dermatozami. *Klinicheskaya gerontologiya*. 2006; 8: 68-71. [Russian].
7. Kontseptsiya zagalnodержavnoyi tsilovoyi programi rozvitku sistemi spetsializovanoi medichnoyi dopomogi khvorim na zakhvoryuvannya shkiri ta infektsiy, shcho peredayutsya statevim shlyakhom, na period do 2020 roku. *Ukrayinskiy zhurnal dermatologiyi, venerologiyi, kosmetologiyi*. 2016; 1 (60): 7-13. [Ukrainian].
8. Kungurov NV, Kokhan MM, Kurilko ON, Shabardina OV. Ugrevaya syp - kak mediko-sotsialnaya problema yunoshestva. *Uralskiy meditsinskiy zhurnal*. 2004; 3: 4-8. [Russian].
9. Monakhov SA, Ivanov OL, Samgin MA, Lvov AN. Psikhoeotsionalnye rasstroystva u patsientov, stradayushchikh akne. *Rossiyskiy zhurnal kozhnykh i venericheskikh bolezney*. 2003; 4: 45-52. [Russian].
10. Suprun EV, Pimenov AF. Aktualnye voprosy naruzhnogo lecheniya ugrevoy bolezni. *Apteka*. 2013; 39 (910). Available from: <http://www.apteka.ua/article/255018> [Russian].
11. Shvarts NE, Silina LV, Lazarenko VA. Kachestvo zhizni bolnykh ugrevoy boleznyu i ego izmenenie vsledstvie provedeniya razlichnykh vidov terapii. *Kurskiy nauchno-prakticheskiy vestnik "Chelovek i ego zdorove"*. 2008; 1: 91-6. [Russian].
12. *Unifikovaniy klinichniy protokol pervinnoyi, vtorinnoyi (spetsializovanoi), tretinnoyi (visokospetsializovanoi) medichnoyi dopomogi pri akne* (Proekt). – [digital resource]. Available from: [mtd.dec.gov.ua/images/obgovor/akne/YKPMd.doc](http://mtd.dec.gov.ua/images/obgovor/akne/YKPMd.doc) [Ukrainian].
13. Capitanio B, Sinagra JL, Ottaviani M, Bordignon V, Amantea A, Picardo M. Acne and smoking. *Dermatoendocrinol*. 2009 May; 1 (3): 129-35. PMID: 20436880. PMID: PMC2835905.
14. Dumont-Wallon G, Dreno B. Specificity of acne in women older than 25 years. *Presse Med*. 2008 Apr; 37(4 Pt 1): 585-91. PMID: 18329241. DOI: 10.1016/j.lpm.2007.07.014.
15. Haider A, Shaw J. Treatment of Acne Vulgaris. *JAMA*. 2004; 292 (6): 726-35. PMID: 15304471. DOI: 10.1001/jama.292.6.726.
16. Nagy I, Pivarcsi A, Koreck A, Széll M, Urbán E, Kemény L. Distinct strains of Propionibacterium acnes induce selective human beta-defensin-2 and interleukin-8 expression in human keratinocytes through toll-like receptors. *J Invest Dermatol*. 2005; 124: 931-8. PMID: 15854033. DOI: 10.1111/j.0022-202X.2005.23705.x.
17. Behnam A, Taheri R, Ghorbani R, Allameh P. Psychological impairments in the patients with acne. *Indian J Dermatol*. 2013; 58 (1): 26-9. DOI: 10.4103/0019-5154.105281.
18. Ghosh S, Behere RV, Sharma PSVN, Sreejayan K. Psychiatric evaluation in dermatology: An overview. *Indian J Dermatol*. 2013; 58 (1): 39-43. DOI: 10.4103/0019-5154.105286.
19. Shenefelt PD. Psychological interventions in the management of common skin conditions. *Psychol Res Behav Manag*. 2010; 3: 51-63. PMID: PMC3218765.
20. Thomas DR. Psychosocial effects of acne. *J Cutan Med*. 2004; 8 (4): 3-5. PMID: 15778823. DOI: 10.1007/s10227-004-0752-x.
21. Webster GF. Acne vulgaris. *BMJ*. 2002; 325: 475-9. PMID: 12202330. PMID: PMC1123998.

УДК 615.5-616.53-002.25

## СУЧАСНИЙ СТАН ОРГАНІЗАЦІЇ ДЕРМАТОЛОГІЧНОЇ ТА КОСМЕТОЛОГІЧНОЇ ДОПОМОГИ ХВОРИМ АКНЕ

Осипенко Т. С., Аль-Нагаш М. М.

**Резюме.** Представлені результати оцінки сучасного стану системи надання медичної допомоги хворим акне. Показана необхідність створення єдиної системи дерматовенерологічної та косметологічної допомоги хворим на акне з чітким визначенням етапів і послідовності дій, спрямованих не лише на лікування хвороби, але й усунення її косметологічних наслідків. Для створення єдиної системи потрібна розробка нормативних документів, які б регламентували таку комплексну допомогу, а також оптимальний маршрут пацієнта для отримання максимального ефекту від дерматологічного і косметологічного лікування. Вирішенням проблеми може стати створення єдиних дерматовенерологічних і косметологічних центрів, в яких пацієнти з акне зможуть отримувати повний комплекс послуг, частково на госпрозрахунковій основі.

**Ключові слова:** дерматовенерологічна та косметологічна допомога, акне, організація.

UDC 615.5-616.53-002.25

**Specifics of Modern Dermatological and Cosmetological Assistance  
Organization to Patient with Acne**

**Osipenko T., Al-Nagash M.**

**Abstract.** According to WHO experts, skin diseases affect from 30 to 70% of people in the world every year. In Ukraine more than 2 million people annually seek dermatological and venereological care.

Acne belongs to the most common dermatosis of facial localization and affects up to 85% of persons in adolescence and more than 40% of persons over 25 years old. Acne affects around 650 million people worldwide, which is 9.4% of the world's population. The incidence of acne not only does not have a clear tendency to decrease, but also significantly increases.

From the perspectives of different authors, in about 40% of patients with acne, not only medical, but also psychoemotional disorders of varying severity are noted. In the structure of the general incidence of anxiety-depressive disorders, patients with acne, according to statistical information, occupy the second place, ahead of many somatic and skin diseases.

Acne is a significant medical and social problem, and the elimination of its consequences requires joint efforts of not only dermatovenereological specialists, but also cosmetology representatives.

*The purpose* of the article is to evaluate the current condition of the dermatology-cosmetology care system for acne patients.

Acne pathological process is characterized by a chronic, recurrent course, sometimes taking persistent and resistant to therapy forms. Conglobate, inverse, fulminant and other complicated forms refer to severe clinical forms of acne, in which there are often residual damages in the form of scars that disfigure the appearance.

The treatment of the vast majority of acne forms is the relief of disease signs during an exacerbation and anti-relapse therapy. The outcome of the disease in many cases is the formation of secondary persistent skin changes, which include: enlarged skin pores, scars, dyschromia of affected areas, changes in blood vessels (dilated capillaries, erythema, spots associated with microcirculation disorders). All this leads to person's dissatisfaction with his/her appearance and causes many psychological problems.

Modern cosmetology can remove or mitigate post-acne manifestations. Its main purpose is preservation and renewal of person's aesthetic health. Improved appearance affects social well-being, achievement of success, acquisition of material wealth, quality of human life, personal comfort. In case of acne patients it is also a reduction of psychological stress, increase of self-esteem and quality of life.

Nowadays, Ukraine does not have a well-developed system of medical care for acne patients, which would combine the possibilities of dermatology and cosmetology. After the completion of treatment with a dermatologist, in case of complications in the form of various cosmetic defects, patients have to look for other ways to improve their appearance. In this regard, there is a strong need of unified system of dermatovenereological and cosmetological care for acne patients creation with a clear definition of the stages and sequence of actions aimed not only at treating the disease, but also eliminating its cosmetic consequences. To enable the creation of such a unified system, it is necessary to develop normative documents that would regulate such comprehensive care, as well as the optimal route of the patient to obtain the maximum effect from dermatological and cosmetology treatment. To sum up, dermatovenereological and cosmetology centers creation, on a self-supporting basis, in which patients with acne can receive a full range of services, can be a solution of current problem.

**Keywords:** dermatovenereological and cosmetological care, organization, acne.

Стаття надійшла 26.08.2017 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs02.04.132

УДК 611.92:616.314-007

Куредова В. Д., Стасюк А. А., Выженко Е. Е.

### МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ И ДЕНСИТОМЕТРИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ВИСОЧНОНИЖНЕЧЕЛЮСТНОГО СУСТАВА У ПАЦИЕНТОВ С ЗУБОЧЕЛЮСТНЫМИ АНОМАЛИЯМИ

Учебно-научный институт последипломного образования  
Высшего государственного учебного заведения Украины  
«Украинская медицинская стоматологическая академия», Полтава

alexei\_stasyuk@ukr.net

Исследование морфологических и денситометрических показателей височнонижнечелюстного сустава (ВНЧС) у пациентов с зубочелюстными аномалиями имеет большое значение при лечении ЗЧА. Целью исследования было определить морфологические и денситометрические показатели ВНЧС у пациентов с ЗЧА. Всего было обследовано 57 пациентов и проанализировано их КТ костей лицевого скелета. Пациенты были распределены на две группы: I - пациенты с ЗЧА, II - пациенты с вторичной адентией. Первая группа была разделена на 3 подгруппы согласно классификации Энгля. Результаты исследований доказано, что наличие ЗЧА снижает денситометрические показатели плотности головок ВНЧС. Плотность кости головок наиболее снижена при III классе и зависит от тяжести патологии. По данным исследования асимметрия с возрастом нарастает.

**Ключевые слова:** височнонижнечелюстной сустав, зубочелюстная аномалия, денситометрия кости.

**Связь работы с научными программами, планами, темами.** Данная работа является фрагментом НИР «Состояние ортодонтического здоровья и его коррекция у пациентов разного возраста с дистальным прикусом», № государственной регистрации 0113U003539.

**Введение.** Асимметрия лицевого скелета имеет следующие разновидности: скелетная, суставная, мышечная, функциональная, посттравматическая, комбинированная асимметрия, обусловлен-

ная опухольями и опухолеподобными заболеваниями челюстно-лицевой области [5]. Скелетные асимметрии могут затрагивать только верхнюю или только нижнюю челюсти, либо же несколько анатомических структур, приводя к изменению положения суставного диска. Функциональная асимметрия обусловлена, как правило, окклюзионными нарушениями и формированием неправильной привычной окклюзии, которая сопровождается смещением нижней челюсти на уровне суставных головок. В свою очередь, неправильное положение нижней челюсти приводит к развитию синдрома мышечно-суставной дисфункции височнонижнечелюстных суставов (ВНЧС).

Среди ортодонтических пациентов дисфункция ВНЧС встречается у 70-75% [1]. Немаловажен и тот факт, что заболевания ВНЧС развиваются довольно рано, зачастую в детском возрасте [8, 10]. Нужно учитывать, что к нарушениям функции ВНЧС может приводить само ортодонтическое лечение, так как связано с разобщением зубных рядов, изменением привычной окклюзии, перемещением нижней челюсти [2, 3, 7]. Визуализация и объективная оценка ВНЧС у детей необходима для определения клинических предполагаемых нарушений структуры и функции сустава [4, 5].

**Цель исследования** - изучить морфологическую и денситометрическую симметричность ВНЧС у пациентов с зубочелюстными аномалиями.

**Материалы и методы исследования.** Всего исследовано 57 компьютерных томограмм (КТ) пациентов, имеющих как зубочелюстные аномалии

(ЗЧА), всего 39 человек, которые вошли в I группу, так и вторичную адентию (III класс по Кеннеди), нуждающихся в протезировании, (18 человек) – II группа. Возраст пациентов колебался в пределах от 8 до 40 лет. По видам ЗЧА согласно классификации Энгля, независимо от возраста, разделение пациентов было следующим: I класс - 18 пациентов (8 – 26 лет), II класс по Энгля - 12 пациентов (12 – 33 лет) и III класс по Энгля - 6 пациентов возрастом 9 – 11 лет.

КТ-исследования челюстных костей выполняли на денсальном компьютерном томографе «VATECH PAX-ZENITH 3D», шаг сканирования 1 мм, время сканирования 15 сек. с общей лучевой нагрузкой 50 мкЗв.

Измерение ВНЧС на КТ проводилась по методу Н.А. Рабухиной в модификации И.Е. Андросовой и соавт. [6]. Измерения ширины (Б-Б1) суставной головки проводилась в трех плоскостях: sagittal, axial, coronal, а высота (В-В1) в плоскости sagittal (рис.).

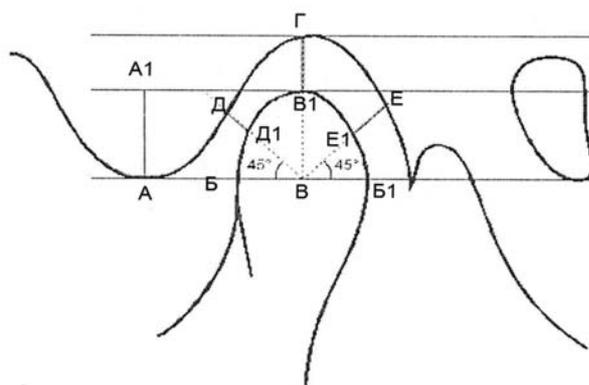


Рис. Схема рентгеноморфометрических исследований компонентов ВНЧС:

А-А1- высота суставного бугорка; Б-Б1 – ширина суставной головки; В-В1 – высота суставной головки; Д-Д1 – ширина суставной щели спереди; В1-Г – ширина суставной щели вверху; Е-Е1 – ширина суставной щели

Рентгенанатомическую плотность костной ткани измеряли в прикладной программе Ez3D2009 при помощи инструмента «Profile - измерение плотности кости между двумя точками» в единицах Хаунсфилда (НУ) [11].

Для обработки результатов исследований использовали статистический пакет лицензионной программы «Statistica® for Windows 6.0», «Microsoft Exel 2003». Достоверными считались результаты со степенью значимости 95%.

**Результаты исследований и их обсуждение.**

Как у пациентов I так и II группы выявили ряд особенностей в денситометрической оценке плотности головки ВНЧС. Без учета средних показателей плотности головок ВНЧС отдельно справа и слева,

мы установили, что в зависимости от вида ЗЧА плотность кости головок при аномалиях положения отдельных зубов (I класс) составляет 440,4±65,6, при II классе - 418,7±62,8; при III классе - 323,5±35,6 (табл. 1).

Таблица 1 – Средние денситометрические показатели плотности головок ВНЧС

Вид патологии	I класс	II класс	III класс
Справа	415,5±64,7	438±65,6	333±32,1
Слева	466,5±66,6	399,4±60,1	314±39,1
Среднее	440,4±65,6	418,7±62,8	323,5±35,6

Полученные данные свидетельствуют о том, что с увеличением тяжести патологии, а именно, с усилением нефизиологической нагрузки на ВНЧС ответная реакция кости головки сустава проявляется в уменьшении ее плотности. Так, денситометрические показатели изучаемого параметра при III классе в 1,36 раза снижены по сравнению с патологией I класса по Энгля.

Оценка симметрии плотности кости головок ВНЧС справа и слева показала, что при ЗЧА найдена асимметрия денситометрических показателей, как следствие функциональной асимметрии. Данный факт является подтверждением первичности функциональной патологии и перехода ее через изменение качественного состава кости (в данном случае ее плотности) к последующим морфоанатомическим изменениям головок ВНЧС, что подтверждается данными других авторов [8,9,10].

Средние показатели плотности головок ВНЧС у пациентов I группы составляют 378±34 НУ, что на 73 НУ меньше, чем у пациентов II группы (табл. 2).

Таблица 2 – Средние денситометрические показатели плотности головок ВНЧС в группах в (НУ)

ВНЧС	Левый	Правый
I группа	378,8±38	378,3±30
II группа	453,7±60	448,7±50

Также нами проанализированы ширина и высота суставных головок ВНЧС. Сравнив данные ширины суставных головок ВНЧС между группами с ЗЧА и вторичной адентией, выяснили, что разница между правой и левой головками ВНЧС во всех трех плоскостях в I группе колеблется от 0,02 до 0,6 мм, в II группе от 0,2 до 1,72 мм, что показывает о нарастании асимметрии головок ВНЧС при вторичных адентиях, особенно в сагиттальной плоскости (табл. 3).

**Таблиця 3** – Средние размеры суставной головки ВНЧС в трех плоскостях по группах (мм)

Группа плоскость	Левый			Правый		
	coronal	sagital	axial	coronal	sagital	axial
I группа	14,1±1,04	8,48±0,41	16,89±1,065	14,72,±1,1	8,37±0,4	16,91±1,21
II группа	15,25±1,76	10,28±0,96	15,38±1,9	15,4±1,9	8,56±0,88	16,28±1,97

**Таблиця 4** – Средние показатели размеров головки ВНЧС в зависимости от вида прикуса пациентов I группы

Класс по Энглю плоскость	левый			правый		
	coronal	sagital	axial	coronal	sagital	axial
I класс	13,5±1,5	8,1±0,5	16,7±1,9	14,7±1,6	8,3±0,6	17±2,2
II класс	13,7±1,9	9,2±0,2	19,6±1,6	13,9±2,2	8,2±0,3	18,7±1,3
III класс	14,5±0,2	7,9±0,6	15,3±2,4	16,6±0,8	8,8±0,7	16,6±0,1

Оценка симметрии головок ВНЧС в I группе между классами по Энглю показали, что у всех пациентов разница между левой и правой сторонами незначительна и находится в границах статистической погрешности  $p > 0,05$ . В то же время, при сравнении показателей среднего размера ширины головок ВНЧС в сагиттальной плоскости установлено нарастание асимметрии от I класса по Энглю к III классу, что подтверждается статистически  $p < 0,05$  (табл. 4).

Как снижение денситометрических показателей, так и нарастание асимметрии суставных головок ВНЧС от I класса по Энглю к III классу, указывает на влияние тяжести ЗЧА на формирование патологического процесса в суставе.

**Выводы.** Нарастание асимметрии формы головок ВНЧС при вторичных адентиях связано с преимущественно односторонним жеванием при отсутствии группы зубов на одной из сторон.

Наличие ЗЧА снижает денситометрические и морфометрические показатели строения головок ВНЧС. Плотность кости головок наиболее снижена при III классе по Энглю, и нарастает в зависимости от тяжести патологии.

При сравнении показателей среднего размера ширины головок ВНЧС в сагиттальной плоскости установлено нарастание асимметрии от I класса по Энглю к III классу, что указывает на изменение формы суставной головки ВНЧС в зависимости от расположения нижней челюсти в сагиттальной плоскости.

**Перспективы дальнейших исследований.** Работа рассматривает лишь некоторые из методов дополнительного исследования дисфункции ВНЧС. Разработки в этом направлении будут продолжены в дальнейших исследованиях.

## References

- Ivasenko PI, Savchenko RK, Miskevich MI, Felker VV. *Zabolevaniya visochno-nizhnechelyustnogo sustava*. M: Meditsinskaya kniga, 2009. 116 s. [Russian].
- Kononov VV. *Ortodonticheskoe i ortopedicheskoe lechenie vzroslykh patsientov s razlichnymi variantami visochno-nizhnechelyustnogo sustava: avtoref. dis. ... doktora. med. nauk, Abstr. Dr. Sci. (Med.)*. Volgograd; 2008. 148 s. [Russian].
- Kudryavtseva O.A. *Osobennosti diagnostiki i lecheniya bolnykh s zubochelestnymi anomalijami, oslozhnennymi zabolevanijami visochno-nizhnechelyustnykh sustavov: avtoref. dis. ... kand. med. nauk, Abstr. PhD. (Med.)*. SPb; 2010. 21 s. [Russian].
- Luchevaya diagnostika v stomatologii: natsionalnoe rukovodstvo*. Pod red Vasileva AYu. M: GEOTAR-Media, 2010. 288 s. [Russian].
- Makarova OM, Kuroyedova VD. *Osoblivosti diagnostiki sagitalnikh asimetriy prikusu*. Poltava, 2016. 80 s. [Ukrainian].
- Rabukhina NA, Arzhantsev AP. *Rentgenodiagnostika v stomatologii*. M: ООО «Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo», 1999. 452 s., il. [Russian].
- Fadeev RA, Zotova NYu, Kuzakova AV. *Metody obsledovaniya visochno-nizhnechelyustnykh sustavov s ispolzovaniem dentalnoy kompyuternoy tomografii. Dental Yug*. 2012; 5: 56-60. [Russian].
- Khvatova VA. *Zabolevaniya visochno-nizhnechelyustnogo sustava*. M: Meditsina, 1982. 160 s., il. [Russian].
- Khoroshilkina FYa. *Ortodontiya. Defekty zubov, zubnykh ryadov, anomalii prikusa, morfofunktsionalnye narusheniya v chelyustno-litsevoy oblasti i ikh kompleksnoe lechenie*. M: ООО «Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo», 2006. 544 s., il. [Russian].
- Muñoz-Calvo MT, Argente J. Nutritional and Puberal Disorders. *J Argente Endocr Dev*. 2016; 29: 153-73. PMID: 26680577. DOI: 10.1159/000438884.
- Misch CE. *Contemporary Implant Dentistry*. 3rd Edition. St Louis, Missouri: Mosby Elsevier, 2008. 1120 c.

УДК 611.92:616.314-007

**МОРФОЛОГІЧНІ ТА ДЕНСИТОМЕТРИЧНІ ЗМІНИ  
СКРОНЕВОНИЖНЬОЩЕЛЕПНОГО СУГЛОБА У ПАЦІЄНТІВ  
ЗІ ЗУБОЩЕЛЕПНИМИ АНОМАЛІЯМИ**

*Курюєдова В. Д., Стасюк О. А., Виженко Є. Є.*

**Резюме.** Дослідження морфологічних і денситометричних показників скроневононижньощелепного суглоба (СНЩС) у пацієнтів з зубощелепними аномаліями (ЗЧА) має важливе значення при лікуванні. Метою дослідження було визначити морфологічні і денситометричні показники СНЩС у пацієнтів з ЗЧА. Всього було обстежено 57 пацієнтів і проаналізовано їх комп'ютерні томограми (КТ) кісток лицевого скелета. Пацієнти були розподілені на дві групи: I - пацієнти з ЗЧА, II - пацієнти з вторинною адентією. Перша група була розділена на 3 підгрупи відповідно до класифікації Енгля. Результатами досліджень доведено, що наявність ЗЧА знижує денситометричні показники щільності головок ВНЩС. Щільність кістки головок найбільш знижена при III класі, і залежить від тяжкості патології. За даними дослідження асиметрія з віком наростає.

**Ключові слова:** скроневононижньощелепний суглоб, зубощелепна аномалія, денситометрія кістки.

UDC 611.92:616.314-007

**Morphological and Densitometric Changes  
in the Temporally Mandibular Joint  
in Patients with Pulmonary Anomalies**

*Kuroedova V., Stasyuk A., Vizhenko E.*

**Abstract.** Examination of morphological and densitometrical symmetry of a temporally mandibular joint (TMj) in patients with dental maxillary anomalies (DMA) is highly important. It can be used during orthodontic patients' treatment as visualization and objective assessment of TMj in children and adults. Moreover, it is necessary for definition of clinical alleged violations of joint's structure and function.

The purpose of the article is to examine morphological and densitometrical symmetry of TMj at patients from DMA and the patients having a secondary edentia (the III class by Kennedy).

From 57 computer tomograms (CT) of the patients having dental maxillary anomalies (DMA), only 39 people who have entered in I group, and a secondary edentia (the III class according to Kennedy) needing prosthetics are investigated: (18 people) – II group. The age of patients was ranging from 8 up to 40 years. By types of DMA according to Engl's classification, it isn't dependent on age. Division of patients was the following: I class – 18 patients (8 – 26 years), II class across Engl – 12 patients (2 – 33 years), and III class across Engl – 6 patients age of 9 – 11 years. 18 patients of orthopedic office of 32-40 years, 6 men and 12 women having a secondary edentia (the III class according to Kennedy) and needing prosthetics are united in the 2nd group.

Measurement of TMj on CT was carried out by N.A. Rabukhina's method to I.E. Androsova's modifications and coauthors.

The X-ray anatomic density of a bone tissue was measured in the Ez3D2009 application program by means of the "Profile-measurement of density of a bone between two points" tool in terms of Haunsfeld (HU).

Disregarding average values of TMj heads density separately on the right and at the left, we have found out that depending on a type of dental maxillary density of a bone of heads at anomalies of separate teeth position (the I class) is  $440,4 \pm 65,6$ , at the II class –  $418,7 \pm 62,8$ ; at the III class –  $323,5 \pm 35,6$ . Half-scientific data demonstrate that with increase in weight of pathology, namely, with strengthening of not physiological load of TMj response of a bone of a head of a joint is shown in reduction of its density. So, densitometric indicators of the studied parameter at the III class by 1,36 times are lowered in comparison with pathology of the I class across Engl.

Assessment of symmetry of TMj heads in the I group between classes on Engl have shown that all patients had a difference between the left and right parties, it was insignificant and had a statistical error  $p > 0,05$ . At the same time, when comparing indicators of the average size of width of TMj heads in the sagittal plane increase of asymmetry from I a class across Engl to III is established to a class that is confirmed statistically  $P < 0,05$ .

Width and height of articulate TMj heads were also examined. Having compared these width of articulate heads of TMj between groups to DMA and a secondary edentia, it was found out that the difference between the right and left heads of TMj in the I group was 0,26 mm; in II to group – 1,01 mm., which shows the increase of asymmetry of heads of TMj at secondary adentia.

To sum up, it was found out that existence of DMA reduces densitometrical indicators of density of TMj heads. Density of a bone of heads is most reduced at the III class and depends on weight of pathology. According to the research' results the asymmetry increases with age.

Asymmetry's increase of TMj heads form at secondary adentiya is mainly connected with unilateral chewing in the absence of group of teeth on one of the parties.

When comparing indicators of the average size of width of TMj heads in the sagittal plane increase of asymmetry from I a class across Engl to III is established to a class that indicates change of a form of an articulate head of TMj depending on an arrangement of the lower jaw in the sagittal plane.

**Keywords:** temporally mandibular joint, malocclusion, bone density.

Стаття надійшла 24.08.2017 р.

*Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування*

DOI: 10.26693/jmbs02.04.137

УДК 611.018.74.002.25:616.1-003.87

Артемов А. В.<sup>1</sup>, Бурячковский Э. С.<sup>2</sup>

### ПРИНЦИП РАСЧЁТА МАКСИМАЛЬНОЙ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТИ ЖИЗНИ

<sup>1</sup>ГУ «Институт глазных болезней и тканевой терапии  
им. В. П. Филатова НАМН України», Одесса

<sup>2</sup>Одесский национальный медицинский университет

edik1973@ukr.net

Многочисленные спекуляции по поводу максимальной продолжительности жизни человека связаны не только с незнанием истинной причины старения, но и с неправомерной экстраполяцией демографических данных при использовании закона Гомперца. Однако этот закон, хотя и учитывает биологическую компоненту - потерю жизнеспособности, проектирует ее на популяцию, то есть не выводит формулу старения организма. Если исходить из принципа, предложенного Гомперцем, то математическая модель старения организма должна отражать корреспондирующее с ростом смертности экспоненциальное падение жизнеспособности. Анализ такой модели позволяет понять, почему продолжительность жизни не подчиняется закону нормального распределения. Предложенная формула, с учетом нормального распределения резерва жизнеспособности, что обуславливает продолжительность жизни, позволяет оценить границу максимальной продолжительности жизни.

**Ключевые слова:** старение, продолжительность жизни.

**Вступление.** Несмотря на отсутствие общепризнанной теории старения, практически никогда не стихали споры, касающиеся важнейшего не только в медико-социальном, но и в философском отношении, вопроса о максимальной продолжительности жизни. Не обсуждая многочисленные спекуляции на данную тему, необходимо отметить, что большинство серьёзных исследований основывается на математических методах, исходящих из хорошо известного в геронтологии закона Гомпер-

ца, который нередко позиционируют как математический закон старения. Однако предложенная Б. Гомперцем формула была предназначена не для характеристики старения, т.е. не является математической моделью явления. Действительно, в первой половине 19 века английский актуарий не мог искать закон, объясняющий старение как биологический феномен - его интересовал принцип оценки страхового риска, для чего нужна была формула распределения смертности по возрастам. В тот период, при отсутствии медико-биологических представлений, способных объяснить старение, тем не менее, имелись достоверные сведения о смертности в различных возрастных группах, которые позволили найти довольно удачную математическую модель распределения продолжительности жизни, не имеющую альтернативы до сих пор.

Конечно, смертность не определяется только старением, поэтому со второй половины 19 века используется поправка У. Мейкема, дополнившего формулу коэффициентом фоновой смертности, обусловленной случайными причинами. Хотя формула Гомперца-Мейкема более удобна в экспериментальной геронтологии и демографических исследованиях, однако если говорить именно о максимальной продолжительности жизни, то здесь нужно исходить из первоначальной формулы Гомперца. Это объясняется тем, что максимальная продолжительность жизни является предельной величиной, достижимой отдельным представителем биологического вида, что возможно только в том случае, если смерть явилась исключительно следствием старения. Именно это обстоятельство

и учитывает закон Гомперца, связывающий рост смертности в популяции с потерей жизнеспособности конкретными её представителями:

$$\mu(t) = R e^{kt}, \quad (1),$$

где  $\mu(t)$  – интенсивность смертности (вероятность смерти на бесконечно малом отрезке времени) в определённый момент времени жизни  $t$ ;  $R$  – параметр функции, отражающий первоначальный уровень смертности;  $k$  – коэффициент функции Гомперца, характеризующий нарастание смертности с возрастом;  $e$  – основание натурального логарифма.

Как видно из формулы, присутствующий в ней коэффициент  $k$ , хотя и исходит из потери жизнеспособности, однако взят с обратным знаком, так как определяет экспоненциальный рост смертности. Отсюда возникают ошибочные выводы, когда на основе данной формулы и кривых смертности пытаются проводить экстраполяции, касающиеся максимальной продолжительности жизни.

**Цель исследования.** Исследование посвящено анализу оптимальной математической модели для прогнозирования максимальной продолжительности жизни с учётом определяющей роли закона Гомперца для демографических и популяционных исследований и его недостатка при описании старения, как индивидуального биологического явления.

**Объект и методы исследования.** В работе дано обоснование математической модели для расчёта продолжительности жизни. Исходя из математического принципа определения вероятности смерти, предложенного Б. Гомперцем, предложена и проанализирована формула для расчёта продолжительности жизни. Показаны возможности использования данной формулы для определения максимальной продолжительности жизни.

**Результаты исследований и их обсуждение.** Как было отмечено выше, закон Гомперца не описывает старение как биологическое явление. Однако из его формулы, подтверждённой реальными статистическими данными, видно, что важнейшая биологическая составляющая старения – потеря жизнеспособности – происходит независимо от возраста, пропорционально самой себе. В данном случае нет необходимости интерпретировать жизнеспособность, наполняя её реальным содержанием, хотя в предыдущем исследовании мы уже показали, как можно подобным способом охарактеризовать возрастное изменение тканевой системы [1]. В любом случае формула биологического старения должна отражать экспоненциальное убывание жизнеспособности:

$$V_t = V_0 \exp(-kt), \text{ или } V_t = V_0 e^{-kt} \quad (2),$$

где  $V$  – жизнеспособность (от *Vita* – жизнь) в начальный ( $V_0$ ) и конечный ( $V_t$ ) момент времени жизни –  $t$ ,  $k$  – здесь коэффициент взят со знаком минус так как показывает убывание жизнеспособности,  $e$  – основание натурального логарифма.

При снижении жизнеспособности до нижнего предела ( $V_t$ ), наступает смерть. Для этого необходимо время ( $t$ ), на протяжении которого постоянно теряется полученный при рождении резерв жизнеспособности ( $V_0$ ), быстрота этой потери определяется коэффициентом  $k$ . Всё это вытекает из принципа, заложенного Гомперцем, поэтому коэффициент  $k$  должен совпадать в формуле (1) и (2), ведь также, как пропорционально своему размеру теряется жизнеспособность, так и увеличивается вероятность смерти. Различие здесь лишь в том, что формула Гомперца описывает изменение смертности, происходящее в популяции, а формула (2) – потерю жизнеспособности у конкретных индивидуумов. Именно с этих позиций мы предлагаем подходить к оценке максимальной продолжительности жизни.

При внешней схожести формул (1) и (2), расходящихся лишь в знаке одного из экспоненциальных показателей, они описывают разные процессы, хотя и обусловленные одним и тем же феноменом – старением. По этой причине, формула (1) не раскрывает максимальной продолжительности жизни, так как описывает рост смертности, а не потерю жизнеспособности. Отсюда же возникает математическое игнорирование предельного возраста, так как в любой точке, выбранной в качестве предела видовой продолжительности жизни на экспоненте, построенной по формуле Гомперца, величина смертности, бесконечно приближаясь к единице, не достигает её, а лишь растёт кратно основанию естественного логарифма. Отсюда, как отмечают некоторые демографы, нельзя указать на некий рекорд долгожительства так, чтобы в последующем невозможно было достижение этого же возраста плюс бесконечно малой величины – ведь не существует предельного возраста, по достижению которого вероятность смерти в течение, например, последующего часа или минуты сравнялась бы с единицей [3, с.302]. Иначе говоря, предполагают ожидать, ориентируясь на популяцию, одновременно с ростом её численности, бесконечно малый прирост ранее достигнутой максимальной продолжительности жизни. Однако за этими математическими нюансами нередко утрачивается понимание сути явления.

Так, авторитетный специалист в области теории вероятности В. Феллер, видя предел максимальной продолжительности жизни лишь с позиции вероятности его достижения, определил вероятность

дожиття до 1000 лет как  $1/10^{1036}$ . По расчётам данного автора, для реализации этой вероятности необходимо  $10^{109}$  лет, т.е. в несколько миллиардов раз больше, чем существует Земля [2, с. 24-25]. Однако нельзя согласиться с тем, что появление 1000-летнего долгожителя лимитировано исключительно нехваткой нужного количества жителей [1, с.108].

В данном случае старение неправомерно отождествляется с физическими явлениями, описываемыми такими же формулами экспоненциальной зависимости. Ведь формулой (2) можно описать не только потерю жизнеспособности, но и радиоактивный распад. Однако в последнем случае есть средняя продолжительность жизни, но нет предела максимальной. И эта максимальная величина, действительно, может (исходя из формулы) безгранично расти пропорционально натуральному логарифму первоначального числа атомов, находящихся в радиоактивном веществе. Однако для человеческой популяции понятие средней продолжительности жизни подразумевает иное, чем при радиоактивном распаде, где эта величина определяется как обратная коэффициенту распада –  $k$ . В случае же старения коэффициент  $k$  характеризует потерю жизнеспособности, что в конечном итоге ведёт к смерти всего организма, а не образующих его элементов, как при радиоактивном распаде. Как можно увидеть, ошибки в прогнозировании максимальной продолжительности жизни возникают в связи с использованием математических формул, без учёта характера описываемых явлений. Так, если средняя продолжительность жизни атомов определяется как  $1/k$ , то продолжительность жизни человека, согласно той же формуле (2), есть время  $t$ .

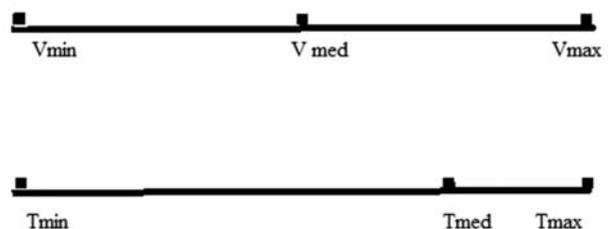
$$t = \ln (V_t/V_0)/-k. \quad (3).$$

Причём данная формула позволяет определить, как среднюю, так и максимальную продолжительность жизни, исходя из соотношения объёмов жизнеспособности –  $V$ . Это означает, что максимальную продолжительность жизни никоим образом нельзя экстраполировать через экспоненту, задаваемую формулой (1).

Несмотря на то, что формулы (1) и (2) характеризуют одно и то же явление, поиск видového предела надо проводить, опираясь исключительно на формулу (2). В этом случае максимальная продолжительность жизни будет зависеть не от произвольной экстраполяции экспоненциальных данных, отражающих вероятность смерти, а от соотношения –  $V_t/V_0$ . Так или иначе, необходимо опираться на отношение предельно низкой величины резерва жизнеспособности, делающей невозможным существование организма, к максимальному значению этого резерва при рождении. В этом случае

видовой предел продолжительности жизни привязывается к величине  $V_0$  и его можно связать с вероятностным пространством, т.е. ограничить максимальный возраст правилом трёх сигм. Иначе говоря, при определении максимальной продолжительности жизни можно исходить из нормального распределения наследуемых признаков – но не самой продолжительности жизни, а того, что её обуславливает, т.е. исходной жизнеспособности –  $V_0$ .

Сопоставление формул (2) и (3) позволяет понять причину несоответствия при прогнозировании максимальной продолжительности жизни из закона нормального распределения. Действительно, в человеческой популяции средняя продолжительность жизни не может быть медианой данного распределения, так как уже при значении 70-75 лет, которого достигла средняя продолжительность жизни в развитых странах, максимальная должна принять нереальные значения в 140-150 лет. Несоответствие позволяет понять формулу (3), определяющая максимальную продолжительность жизни через логарифм  $V_t/V_0$ . Отсюда видно, что не существует линейной зависимости между продолжительностью жизни и тем, что её обуславливает – резервом жизнеспособности. Поэтому, если допустить – и это вполне естественно, - что резерв жизнеспособности, как унаследованный признак, подчиняется закону нормального распределения, то между средним  $V$  и средней продолжительностью жизни не будет соответствия, т.е. медианой и модой нормального распределения будет только  $V$ , но не соответствующая ему средняя продолжительность жизни ( $T$ ). Сказанное иллюстрирует **рисунок**, из которого видно, почему средней продолжительности жизни в 70-75 лет не может соответствовать максимальная продолжительность в 140-150 лет. Эту величину, исходя из соотношения  $V_t/V_0$ , надо искать ближе к средней продолжительности жизни – примерно у отметки 110 лет, что совпадает с реальными демографическими данными.



**Рис.** Соотношение между распределением резерва жизнеспособности ( $V$ ) и соответствующей ему продолжительностью жизни ( $T$ ). Если  $V_{med}$  является медианой и модой нормального распределения, то  $T_{med}$  является только модой, так как не подчиняется закону нормального распределения

**Выводы.** Многочисленные спекуляции по поводу максимальной продолжительности жизни человека связаны не только с незнанием истинной причины старения, но и с необоснованной экстраполяцией демографических данных при использовании закона Гомперца. Однако данный закон, хотя и учитывает биологическую компоненту – потерю жизнеспособности, однако проецирует её на популяцию, т.е. не является математической моделью старения организма. Поэтому, если исходить из принципа, предложенного Гомперцом, то формула старения организма должна отражать коррелирующее с ростом смертности экспоненциальное падение жизнеспособности. Анализ данной формулы позволяет понять, почему продолжительность жизни не подчиняется закону нормального распределения – ему может подчиняться лишь резерв жизнеспособности, обуславливающий данную продолжительность жизни. Через дисперсию нормального распределения можно увидеть предел максимальной продолжительности

жизни, которая, в любом случае, не может бесконечно расти по экспоненте.

**Перспективы дальнейших исследований.** Каждая тканевая система имеет свой жизненный резерв, с которым связана гетерохронность старения, и который ещё только предстоит определить. Особенно важно знать жизненный резерв ( $V_0/V_t$ ) для тканевой системы, определяющей сократительную функцию сердца. Это позволит оценить максимальную продолжительность жизни и объяснить т.н. внезапную смерть. Когда будет найдено это соотношение, «внезапная» смерть перестанет быть внезапной и непредсказуемой, каковой представлялась эндотелиальная дистрофия, пока не был найден предельный уровень для этой тканевой системы. Возможность определения максимальной продолжительности человеческой жизни, как было показано нами в отношении жизнеспособности роговицы, остановит спекуляции на тему бессмертия или сомнительных рекордов долголетия.

## References

1. Artomov OV, Buryachkivskiy ES. Trivalent zhittya tkaninnoi sistemi v aspekti matematichnogo zakonu starinnya. *Dosyagnennyya biologii ta meditsini*. 2017; 1 (29): 10-3.
2. Gavrilov LA, Gavrilova NS. *Biologiya prodolzhitel'nosti zhizni*. M: Nauka, 1991. 280 s.
3. Feller V. *Vvedenie v teoriyu veroyatnostey i eyo prilozheniya*. T1. M: Mir, 1984. 528 s.
4. Jacquard A. *Heritability of human longevity. Biological and Social Aspects of Mortality and the Length of life*. Ed HS Preston. Liege, 1982.

УДК 611.018.74.002.25:616.1-003.87

### ПРИНЦИП РОЗРАХУНКУ МАКСИМАЛЬНОЇ ТРИВАЛОСТІ ЖИТТЯ

**Артьомов О. В., Бурячківський Е. С.**

**Резюме.** Численні спекуляції з приводу максимальної тривалості життя людини пов'язані не тільки з незнанням справжньої причини старіння, а й з неправомірною екстраполяцією демографічних даних при використанні закону Гомперца. Однак цей закон, хоча і враховує біологічну компоненту - втрату життєздатності, однак проєктує її на популяцію, тобто не виводить формулу старіння організму. Якщо виходити з принципу, запропонованого Гомперцом, то математична модель старіння організму повинна відображати кореспондуюче з ростом смертності експоненціальне падіння життєздатності. Аналіз такої моделі дозволяє зрозуміти, чому тривалість життя не підкоряється закону нормального розподілу. Запропонована формула, з урахуванням нормального розподілу резерву життєздатності, що обумовлює тривалість життя, дозволяє оцінити межу максимальної тривалості життя.

**Ключові слова:** старіння, тривалість життя.

UDC 611.018.74.002.25:616.1-003.87

### The Principle of Maximum Life Length Calculation

**Artemov A. V., Buryachkovsky E. S.**

**Abstract.** According to Bertrand Russell, reasonable arguments in science without using mathematical formulas (mathematical models) sometimes lead to false conclusions. Therefore, there is a justified desire to seek an explanation of biological phenomena by means of mathematical methods, used for a long time to describe the behavior of inanimate objects, physical and chemical processes. Biological processes are based on the same physical and chemical interactions. In particular, aging is a common phenomenon for nature.

The aging of objects can be represented as the decay of the system that consists of timeless elements. This condition, unifying all aging objects of animate and inanimate nature, indicates the limit of structural organization – the elementary units that are not subjects to aging. This view is not accepted by biomedical approach.

However, it corresponds with mathematical law and the formula proposed by Benjamin Gompertz in 19th century for describing the actual mortality charts. His mathematical model of aging considers an increase in the probability of dying to be the result of uniform and age-independent loss of vitality (life power). It is important to emphasize that Gompertz' formula is similar to the equations of a number of physical processes. However, in comparison with formulas of physics, these symbols show only mathematical relationship, but not actually calculated values. Nevertheless, Gompertz' formula reflects a real plot showing the probability of death, defined as the ratio of deaths to the number of surviving within a certain age. The scientist was the first who noticed that this dependence can be expressed by an exponential function, and offered the coefficients for it.

The most interesting in this formula is a coefficient – a factor reflecting the regular loss of vitality. During the creation of this law microscopic structure of the tissues and organs was not known and, in particular, the universal role of cells was shown later in the theory of the cell pathology by R. Virchow. However, even without this information, it was clear that loss of the vitality should be understood as the loss of material substrates – elementary structures providing certain vital functions.

Numerous debates towards maximum human life expectancy are associated not only with the ignorance of the true cause of aging, but also with the unlawful extrapolation of demographic data when using the Gompertz' law. If we proceed from the principle proposed by Gompertz, the mathematical model of organism's aging should reflect exponential loss of viability corresponding to the increase in mortality. An analysis of such a model allows us to understand why life expectancy does not obey the law of normal distribution. The proposed formula, taking into account the normal distribution of the reserve of viability determining the life expectancy, allows us to estimate the limitations of maximum life expectancy.

There is no doubt that each tissue system has its own reserve of life, which accounts for the uneven aging of various organs and tissues. It is especially important to know the reserve for tissue systems that determine their vital functions, in particular, the contractile function of the heart. This will allow to use a realistic assessment of the maximum life expectancy, and explain the reason for the so-called "sudden" death. When this ratio is found, "sudden" death will cease to be sudden and unpredictable, which seemed endothelial dystrophy, while the limiting level for this tissue system has been found. The ability to determine the maximum duration of human life, as it can now be done in relation to the viability of the cornea, stops speculation on topic of immortality or longevity records. Current paper is one of the first attempts to study a new mathematical concept of aging. It draws attention of exact sciences to this subject, whereby biomedical science will be able to overcome the dogmatic view of the aging of cells, which is the brake in gerontology.

**Keywords:** aging, length of life.

Стаття надійшла 19.08.2017 р.

*Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування*

## ОГЛЯДИ ЛІТЕРАТУРИ

DOI: 10.26693/jmbs02.04.142

УДК 616.155.194.8

Гутарева Н. В., Яковенко В. Г., Гутарев В. В., Яблочанская Э. Е.

### ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНАЯ АНЕМИЯ: БАЗИСНЫЕ ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ, ЛЕЧЕБНЫЕ И ПРОФИЛАКТИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ

Донбасский педагогический университет,  
кафедра медико-биологических основ охраны жизни и гражданской обороны, Славянск

v16121965@gmail.com

*Анемией* обозначают клинико-гематологический синдром, характеризующийся уменьшением количества эритроцитов или снижением содержания в единице объема крови гемоглобина (Hb) (менее 140-130 г/л мужчин и 120-115 г/л у женщин). Анемия легкой, средней и тяжелой степени характеризуется уровнями Hb 110-90 г/л, 89-70 г/л и менее 70 г/л соответственно [1-3].

*Клинически значимая (умеренной или тяжелой степени) анемия* обычно представлена широким спектром *неспецифических (общеемических) симптомов*, среди которых общая слабость, быстрая утомляемость, сердцебиение, одышка при обычной физической нагрузке, головная боль, головокружение, склонность к обморокам, сонливость днем и бессонница в ночное время, чувствительность к холоду. *Физикальными проявлениями анемии* обычно выступают бледность кожных покровов, артериальная гипотензия, тахикардия, систолический шум умеренной интенсивности над лёгочной артерией, в проекции митрального и трехстворчатого клапанов [2, 4].

**NB! У больных ишемической болезнью сердца (ИБС) даже легкая анемия может сопровождаться снижением толерантности к физической нагрузке, учащением приступов стенокардии, увеличением потребности в нитроглицерине, появлением/усугублением аритмии, что обычно результируется в декомпенсацию сердечной недостаточности.**

Среди *основных механизмов развития анемий* выделяют [1, 4]:

- *острую кровопотерю* (острая постгеморрагическая анемия);

- *нарушение эритропоэза в костном мозге вследствие дефицита различных субстанций, поступающих с пищей* (железо, цианокобаламин, фолиевая кислота) или *имеющих эндогенное происхождение* (эритропоэтин, колониестимулирующие факторы);
- *преждевременное разрушение (гемолиз) циркулирующих эритроцитов вследствие их врожденных* (мембранопатии, гемоглобинопатии) или *приобретенных дефектов* (аутоиммунного, токсического характера);
- *угнетение эритроидного ростка в костном мозге вследствие* миелодисплазии, инфильтрации костного мозга бластными клетками (гемобластозы) или метастазами раковых опухолей различной локализации.

**Наиболее распространенным вариантом анемий (около 80% от общего числа случаев) является железодефицитная анемия (ЖДА)**, при которой формирующийся вследствие широкого спектра причин дефицит железа приводит к нарушению синтеза гемоглобина, а, следовательно, и продукции эритроцитов в костном мозге. Дефицит железа обнаруживают у 10-12% женщин репродуктивного возраста, 2-5% взрослых мужчин и женщин в постменопаузальном периоде как в развивающихся, так и в индустриально развитых странах мира [6-7].

**NB! Наиболее значимыми этапами метаболизма железа в организме являются: 1) реабсорбция железа в тонком кишечнике с участием белка ферритина, 2) сывороточный транспорт железа белком трансферрином и 3) образование тканевого депо железа**

*(прежде всего в печени, селезенке, костном мозге, мышцах, эпителии слизистых оболочек, где железо широко используется в синтезе активных белков (гемоглобин, миоглобин, различные цитохромы и ферменты).*

Поступающее с пищей железо абсорбируется энтероцитами (двенадцатиперстная и тощая кишка) преимущественно в двухвалентной форме (FeII), усвоению которого во многом способствует кислая среда желудка, а также присутствие в аскорбиновой кислоты. После преобразования (окисления) в энтероцитах часть железа транспортируется в кровь, а частично депонируется в эпителии, который постепенно подвергается апоптозу и слущиванию [6, 7].

**NB! Интенсивность всасывания железа в кишечнике зависит от потребности в этом микроэlemente: чем больше степень его дефицита – тем выше скорость абсорбции.**

**Транспорт железа в сыворотке и доставку к тканям** осуществляет синтезируемый печенью белок **трансферрин**. В тканях трансферрин взаимодействует со специфическими мембранными рецепторами клеток и в результате сложных АТФ-зависимых реакций высвобождает железо, а затем, изменив свою конформацию, становится способным вновь связывать и доставлять новые молекулы железа [2, 6].

**NB! Величина насыщения трансферрина железом характеризует состояние сывороточных запасов последнего.**

Ежесуточные потери железа у мужчин/постменопаузальных женщин с потом, желчью, мочой и калом, слущиваемым эпителием слизистых оболочек составляют 1-2 мг/сут, у молодых женщин с менструальной кровью и лактацией потери железа возрастают до 2-3 мг/сут. Указанное количество может быть вполне обеспечено поступлением его с продуктами питания, однако при этом усваивается лишь 10% от поступившего с пищей железа [5, 6].

**Алиментарный дефицит железа** (недостаточное поступление железа с пищей) обусловлен недостаточным потреблением или полным исключением из рациона продуктов животного происхождения, содержащих хорошо всасываемое «гемовое» железо (т.е. входящее в состав гемоглобина) и может иметь место у вегетарианцев, пациентов с низким уровнем жизни или психогенной анорексией [1-4].

**NB! Повышенная потребность в железе прогнозируется у подростков (в период интенсивного роста у мальчиков и наступления менструаций у девочек), при беременности и лактации (особенно при наличии**

**предшествующих эпизодов хронических кровотечений, алиментарного дефицита, повторных беременностей с интервалом менее 3 лет, когда затраты железа не успевают восполниться.**

**Развитие железодефицитной анемии (ЖДА)** обычно происходит в несколько стадий: 1) **предлатентная** – характеризуется уменьшением тканевых депо железа (ферритин) без уменьшения его сывороточных запасов (трансферрин), при этом показатели периферической красной крови в норме; 2) **латентная** – сопровождается истощением сывороточных запасов железа (трансферрин) при нормальной или субнормальной концентрации гемоглобина и эритроцитов; 3) **клинически проявляющаяся ЖДА** [5, 7].

**NB! ЖДА формируется в условиях длительно персистирующего отрицательного баланса железа, при котором исчерпываются его сывороточные и тканевые депо.**

**Наиболее частыми причинами ферродефицита** являются [6, 7]:

- хронические (часто рецидивирующие) кровопотери различного генеза, в т.ч. небольшие по объему теряемой крови и незаметные для больных;
- нарушение всасывания железа в тонком кишечнике (хроническая диарея энтеритического типа).

Среди женщин репродуктивного возраста основной причиной ЖДА становятся маточные кровотечения (меноррагии, метроррагии, эндометриоз). Среди **взрослых мужчин и женщин постменопаузального возраста скрытые потери крови чаще обусловлены различной патологией желудочно-кишечного тракта (ЖКТ)**: пародонтопатии; эрозивно-язвенные эзофагиты, грыжи пищеводного отверстия диафрагмы; варикозно расширенные вены пищевода/желудка при циррозах печени; острые и хронические эрозии/язвы желудка и двенадцатиперстной кишки (в т.ч. обусловленные приемом салицилатов, глюкокортикоидов и особенно их комбинаций); кровоточащие опухоли желудка и тонкой кишки (в т.ч. дивертикулез, полипоз); ангиодисплазии, болезнь Крона и неспецифический язвенный колит; геморрой). **Персистирующая гематурия** (при хроническом гломерулонефрите, нефролитиазе), **частые обильные носовые кровотечения** (при гипертензивных состояниях, тромбоцитопениях различного генеза, ангиэктазиях), **донорство** также могут сопровождаться развитием дефицита железа [3-5].

**Нарушение всасывания железа** имеет место у больных, перенесших гастрэктомию или обширную резекцию кишечника вследствие уменьшения желудочной секреции, ускоренного кишечного

транзита и интенсивности слущивания эпителиоцитов [1, 2, 4].

**Клиническую картину ЖДА** помимо общеанемических характеризуют **специфические симптомы сидеропении**: а) **изменения вкусовых ощущений (*pica chlorotica*)** – появление неукротимого желания поедания необычных продуктов – земли, песка и глины (геофагия), мела, зубного порошка, угля, льда (пагофагия), сырого фарша, круп, семечек, жевания накрахмаленного белья (амилофагия), иногда пристрастие к пряной, соленой, острой, кислой пище; б) **изменения восприятия запахов с пристрастием к запахам бензина, ацетона, лаков, природного газа, типографской краски, мазута, гуталина, нафталина, сырой земли после дождя**; в) **нарушения трофики эпителиальных тканей и целостности эпидермиса** в результате снижения активности железосодержащих тканевых ферментов-цитохромов (сухость и истончение кожи; ломкость, выпадение, ранняя седина волос; ломкость, слоистость, поперечная исчерченность, подверженность грибковым поражениям ногтей их уплощение или вогнутая ложкообразная форма (койлонихии); изъязвления и трещины с воспалительным валиком в углах рта (ангулярный хейлит); язвенный стоматит, атрофия сосочков языка («сглаженный красный язык», в более тяжелых случаях – с участками покраснения неправильной формы – «географический язык»), повышенная склонность к пародонтозу и кариесу [1-5].

Длительная тканевая гипоксия при тяжелой ЖДА обуславливает **дистрофические изменения со стороны внутренних органов, проявляющиеся [1, 4]:**

- **мышечной слабостью, ослаблением сфинктерного аппарата (императивные позывы к мочеиспусканию, невозможность удержать мочу при смехе и кашле, ночное недержание мочи);**
- **изменением слизистых оболочек дыхательных путей (хронический атрофический ринит, фарингит), пищевода и желудка (атрофический гастрит со снижением секреции вплоть до ахилии), а также кишечника и билиарного тракта** с разнообразными симптомами желудочной и кишечной диспепсии;
- **миокардиодистрофией** (проявляется депрессия интервала ST U-образной формы, уплощение и инверсия зубцов T, укорочение интервала QT, нарушение предсердно-желудочковой проводимости);
- **нарушением терморегуляции с постоянным субфебрилитетом, различные неврологические и психоэмоциональные расстройства, в частности декомпенсацию фоновых церебральных дисциркуляторных нарушений** у пожилых больных.

**У подростков с ЖДА возможна задержка роста и физического развития.**

Наиболее существенными **лабораторными признаками ЖДА** являются [1, 4, 5]:

- **снижение цветового показателя** (часто менее 0,8!) и **среднего содержания Hb в Эритроците** (Mean Corpuscular Hemoglobin – MCH);
- **пойкилоцитоз** (появление разнообразных форм эритроцитов) и **анизоцитоз с прева-лированием микроцитов**, что проявляется также **снижением среднего объема эритроцитов** (Mean Corpuscular Volume – MCV) и **увеличением диапазона вариабельности размеров эритроцитов** (Red cell Distribution Width – RDW).

**NB! Обнаруживаемое автоматическими анализаторами снижение среднего распределение Hb в эритроците (Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration – MCHC) наблюдается как при ЖДА, так и при других вариантах анемий.**

Количество лейкоцитов и ретикулоцитов при классической ЖДА обычно нормальное, при хронической кровопотере выявляют тромбоцитоз (как признак усиленного костномозгового кроветворения).

**Концентрация сывороточного железа при ЖДА** обычно низкая, но таковой она также может быть в условиях хронического или острого воспаления (в т.ч. острый инфаркт миокарда), опухолевого процесса даже при отсутствии дефицита железа. **Общая железосвязывающая способность сыворотки (ОЖСС)** отражает степень насыщения железом трансферрина (сывороточное депо железа) и при ЖДА обычно повышена. **Сывороточный уровень ферритина** отражает величину запасов железа в тканях, при выраженном его снижении диагноз ЖДА вполне определенный, однако при наличии сопутствующего хронического воспаления (ревматоидный артрит, персистирующая мочеполювая инфекция, опухоли) или в связи с приемом препаратов железа содержание ферритина может увеличиваться [6].

В **костном мозге** при ЖДА обнаруживают резкое снижение (вплоть до исчезновения!) количества железосодержащих сидеробластов [2, 3].

**NB! Основными лабораторными критериями ЖДА являются:**

- **снижение цветового показателя и MCH, анизо-, пойкилоцитоз и микроцитоз эритроцитов (низкие MCV / MCHC и высокий RDW);**
- **снижение сывороточного железа, ферритина (тканевое депо), насыщения железом трансферрина (сывороточное депо);**
- **повышение ОЖСС.**

**Обязательными исследованиями при ЖДА** с целью обнаружения источника возможной хронической кровопотери являются ректальное исследование и скрининг на целиакию; у взрослых мужчин и женщин в возрасте более 50 лет (особенно со случаями колоректального рака в семейном анамнезе) при дефиците железа даже без анемии – гастро- и колоноскопия/ирригоскопия. Тест кала на скрытую кровь для верификации источника кровопотери при ЖДА малоинформативен [6, 7].

**Дифференциальная диагностика ЖДА** требует исключения других гипохромных анемий – сидероахрестических и анемий, обусловленных хроническими воспалительными заболеваниями, требующих иного терапевтического подхода. При **сидероахрестических анемиях** (achresia – греч. неиспользование) железо в силу различных причин не может включаться в молекулу гемоглобина, что сопровождается нарушением эритропоэза. Критериями сидероахрестических анемий являются: нормальные или даже повышенные уровни сывороточного железа и ферритина, а также нормальная или сниженная ОЖСС. **Анемии при хронических воспалительных заболеваниях** (инфекционного или неинфекционного происхождения) обуславливают до 50% всех случаев анемий среди больных пожилого и старческого возраста. Одним из механизмов развития подобных анемий считают «перераспределение» запасов железа с концентрацией его преимущественно в клетках активированной макрофагальной системы. Включение железа в эритроидные клетки костного мозга при этом снижено, хотя истинного дефицита железа не наблюдается. Наиболее частыми инфекционными заболеваниями, характеризующиеся анемией, являются туберкулез, инфекционный эндокардит, нагноительные заболевания брюшной полости и легких (абсцессы, эмпиема плевры), инфекции мочевыводящих путей, холангиты; неинфекционными – ревматоидный артрит, хронические гепатиты, опухоли различной локализации (даже без кровопотери!) [4-7].

**NB! У людей пожилого и старческого возраста при нагноительных заболеваниях брюшной полости, инфекциях мочевыводящих путей, раковых поражениях желудка или кишечника анемия может представлять единственный! лабораторный признак вышеуказанных заболеваний и развиваться под воздействием нескольких факторов.**

**Лечебной стратегией при ЖДА** является **восстановление пула периферических эритроцитов, а также тканевых запасов железа**, что достигается (помимо устранения хронических кровопотерь, нарушения кишечной резорбции же-

леза и др. факторов) 1) коррекцией рациона питания, 2) заместительной терапией препаратами железа (пероральных или парентеральных), а при необходимости (по жизненным показаниям) – 3) проведением гемотрансфузий [6-7].

**Базисным лечебным подходом при ЖДА легкой степени алиментарного генеза является увеличение потребления с пищей продуктов, богатых железом.** При ЖДА резорбционная активность слизистой оболочки кишечника (по отношению к железу!) увеличивается до 25-30%!, так что количество поступающего в организм железа может быть увеличено в 5-10 раз! При этом должны быть использованы мясные продукты, содержащие «гемовое» Fe II: говяжий язык, печень, менее важны яйцо, мясо кролика, курицы, рыбы. Абсорбция «не-гемового» FeIII (которым богаты чернослив, яблоки, айва, хурма, бананы, зелень, бобовые, белые грибы, гречневая и овсяная крупы, какао) составляет лишь 3-5%, однако в присутствии содержащихся в них аскорбиновой кислоты и фруктозы этот показатель существенно улучшается [3, 5].

**ЖДА средней/тяжелой степени помимо диетических рекомендаций требует дополнительной терапии железосодержащими препаратами (в большинстве случаев пероральными).** Железосодержащие пероральные препараты отличаются: 1) активными компонентами, содержащими FeII (в виде солей – сульфат, фумарат, глюконат, сахарат железа) или FeIII (декстрановые/полимальтозные комплексы) с различным содержанием элементарного железа в разовой дозе препарата, 2) дополнительными (аскорбиновая или янтарная кислота, фруктоза, витамины, микроэлементы и др.), а также 3) лекарственной формой (таблетки, драже, сиропы, растворы).

Адекватный прирост гемоглобина при ЖДА обеспечивает суточное потребление 100-300 мг элементарного железа (предпочтительно – в виде FeII). **Кратность приема** ферропрепаратов определяется количеством в них элементарного железа: препарат, содержащий в 1 дозе 100 мг элементарного FeII, обычно назначают 2 раза в сутки. Принимать **препараты железа** рекомендуют за 30-40 мин до еды для обеспечения более высокой скорости абсорбции железа, однако при этом ожидаются многочисленные побочные явления в виде разнообразных **болевых и диспептических расстройств (тошнота, рвота, кишечный метеоризм, понос или запор)** вследствие активных окислительных процессов с развитием оксидативного стресса при абсорбции железа слизистой кишечника. Для **улучшения переносимости ферропрепаратов предлагают:** 1) принимать препарат во

время еды; 2) использовать лекарственные формы **с медленным высвобождением железа («slow release»)**, а также **декстрановые/полимальтазные комплексы, содержащие Fe III. Не рекомендуют одновременный прием с ферропрепаратами снижающих всасывание железа продуктов** (молоко, яйцо, рыба, морепродукты, бобовые, рис, соя, богатые танином чай и кофе), а также некоторых **лекарственных средств** (антацидные препараты, ацетилсалициловая кислота, тетрациклиновые антибиотики); препараты железа также способны снижать эффекты противопаркинсонических средств. Полагают, что **всасывание железа из декстрановых /полимальтозных комплексов менее зависит от характера употребляемой пищи и медикаментов**. При **передозировке препаратов железа** (их длительном применении) возможны явления гемосидероза внутренних органов [1, 4, 5-7].

**NB! Назначение препаратов железа с дополнительными компонентами без специальных показаний нежелательно из-за дополнительного риска аллергических реакций.**

**Основными противопоказаниями к назначению препаратов железа** считают язвенные поражения различных отделов ЖКТ и бронхиальную астму [3, 5].

**Парентеральное введение препаратов железа** показано при тяжелой ЖДА в следующих клинических ситуациях [1, 2, 5, 6]:

- стойкий некорректируемый энтеритический синдром с синдромом мальабсорбции (резекция желудка, кишечника, целиакия);
- активные язвенные поражения пищеварительного тракта (пептические и симптоматические гастродуоденальные язвы, неспецифический язвенный колит);
- сопровождающие прием пероральных ферропрепаратов выраженные диспептические расстройства, не позволяющие продолжать лечение;
- необходимость в ускоренном темпе насыщения организма железом (например, больным, которым предстоит оперативные вмешательства).

**Для парентерального применения** используются различные комплексы с гидроксидом или оксидом железа, содержащие в разовой дозе 100 мг элементарного FeIII. Перед началом применения рекомендуют введение тест-дозы, имея при этом реанимационные средства с периодом наблюдения не менее 15 мин [7].

Прием **полноценной суточной дозы** препаратов железа рекомендуют продолжать до стойкой нормализации уровня эритроцитов/гемоглобина и ферритина сыворотки (отражает тканевые запасы железа!) – обычно 1-2 мес, а затем в режиме **половинной суточной дозы** – 6-12 мес **до восполнения сывороточного депо железа (насыщение железом трансферрина, ОЖСС)** [1, 4, 5-7].

**Гемотрансфузии больным с ЖДА проводятся в исключительных случаях по следующим показаниям:** 1) при уровне Hb 50 г/л и менее – по жизненным показаниям (анемическая прекома/кома, а также в условиях продолжающегося острого кровотечения); 2) при Hb 70-80 г/л – у беременных с предстоящими родами, в случаях необходимости экстренного хирургического вмешательства, у больных ИБС – в связи с высоким функциональным классом стенокардии [1, 3].

**Отсутствие эффекта ферротерапии** может быть обусловлено неадекватным выбором препарата, нарушением режима его приема, наличием продолжающейся скрытой кровопотери, наличием иных механизмов анемии. Дообследование пищеварительного тракта, исключение сопутствующих хронических воспалительных заболеваний, определение уровня эритропоэтина, исследование костного мозга могут потребоваться в диагностическом поиске [1, 5-7].

**Вторичная профилактика ЖДА в виде полноценной дозы препаратов железа** должна быть предложена 1) на время беременности и лактации, 2) на период менструации (или возобновившегося маточного кровотечения), 3) при проведении urgentных или плановых хирургических вмешательств – в периоперационном периоде (до 1 мес) [5-7].

## References

1. Bolezni krvi i krvetvornykh organov. V kn *Vnutrennyaya meditsina*. Pod red EN Amosovoy. K: Meditsina, 2008. Tom 1. s. 899-930. [Russian].
2. *Vnutrennie bolezni*. Per s angl. Pod red. E Braunvalda, i dr. M: Meditsina, 2005. Tom 7. s. 529-704. [Russian].
3. *Dovidnyk po hematolohiyi*. Pid red AF Romanovoyi. K: "Zdorov'ya", 1997. s. 146-65. [Ukrainian].
4. Perederiy VG, Tkach SM. Zabolevaniya sistemy krvi i krvetvornykh organov. V kn *Osnovy vnutrenney meditsiny*. 2009. Tom 1. s. 450-539. [Russian].
5. *Practical haematology*. Ed by SM Lewis, BJ Bain, I Bates. 10th ed. Philadelphia, 2006. 710 p.
6. Goddard AF, James MW, McIntyre AS, Scott BB. Guidelines for the management of iron deficiency anaemia. *Gut*. 2011; 60: 1309-16. PMID: 21561874. DOI: 10.1136/gut.2010.228874.
7. Killip S, Bennett JM, Chambers MD. Iron Deficiency Anemia. *Amer Fam Physician*. 2007; 75: 671-8. PMID: 17375513.

УДК 616.155.194.8

**ЗАЛІЗОДЕФІЦИТНА АНЕМІЯ: БАЗИСНІ ДІАГНОСТИЧНІ, ЛІКУВАЛЬНІ ТА ПРОФІЛАКТИЧНІ ПІДХОДИ***Гутарева Н. В., Яковенко В. Г., Гутарев В. В., Яблочанська Э. Е.*

**Резюме.** Залізодефіцитна анемія - це часто зустрічається клініко-гематологічний симптомокомплекс, обумовлений недостатнім процентним вмістом заліза в організмі і проявляється зниженням рівня еритроцитів, так і гемоглобіну в периферичній крові. В загальній структурі всіх анемії, залізодефіцитна займає перше місце по частоті зустрічаємості у дорослих людей і дитячого населення, і становить не менше 80%.

Діагноз залізодефіцитної анемії ґрунтується на клінічних ознаках сидеропенії та підтверджується показниками обміну заліза. Найбільш інформативним є підвищення загальної залізов'язувальної здатності сироватки і зниження коефіцієнта насичення трансферину залізом. Важливе діагностичне значення має рівень сироваткового феритину, підвищення вільного протопорфірину та зниження кількості сидеробластів у мієлограмі.

Диференційну діагностику проводять з іншими гіпохромними анеміями: таласемією, піридоксидефіцитною анемією та анемією, спричиненою свинцевим отруєнням.

**Ключові слова:** залізодефіцитна анемія, фактори ризику, діагностика, лікування, профілактика.

UDC 616.155.194.8

**Iron Deficiency Anemia: Basic Diagnostic, Therapeutic and Prophylactic Approaches***Gutareva N. V., Yakovenko V. G., Gutarev V. V., Yablochanskaia E. E.*

**Abstract.** The article provides information on the main mechanisms of development, as well as modern diagnostic, therapeutic and prophylactic approaches to patients with iron deficiency anemia.

Iron deficiency anemia is a clinically-haematological symptom complex that is caused by an inadequate percentage of iron in the body. It is manifested by a decrease in the level of red blood cells and hemoglobin in peripheral blood. In the general structure of all anemias, iron deficiency is ranked first in the frequency of occurrence in adults and children and is at least 80%.

In normal conditions, the body of an average healthy adult contains about 5000 mg of iron, which is part of hemoglobin (2/3 of total volume), cytochrome oxidase (300 mg), ferritin and hemosiderin deposited in bone marrow, liver and spleen tissues (up to 1000 mg) and the so-called whey or transport iron (up to 304 mmol/l).

The first necessary iron supply is accumulated by a man during the prenatal period, receiving it from mother through the placental vascular system. In the postnatal period, iron enters the body only with food. In early childhood, the main cause of sideropenic syndrome is the inadequate intrauterine delivery of iron from mother to fetus due to insufficient iron in mother's body, gestosis in the second half of pregnancy, fetoplacental insufficiency, chronic inflammatory processes that aggravated during this period, prematurity, and multiple fertility. Another cause of sideropenic syndrome is an alimentary deficiency of iron. If you do not have time to add meat and fish dishes in the form of feeding, iron deficiency anemia is formed, because they that contain the highest level of food iron. Iron absorption from these products is maximum (18-22%), while from vegetable food we absorb only 0,5-3% of iron.

The main ways of removing iron from the body are the sweat glands, the urinary tract and the digestive tract organs. Females after the onset of puberty have another way of iron withdrawal – with menstrual secretions. So, iron deficiency anemia occurs quite often in women.

In order not to provoke an iron deficiency anemia it is enough to provide an inflow of iron with food in the amount of 2 grams per day, as precisely this amount of iron is excreted from the body every day.

Diagnosis of iron deficiency anemia is based on clinical signs of sideropenia and is confirmed by the indicators of iron metabolism. The most informative is an increase in the total iron binding capacity of the serum and a decrease in the saturation coefficient of transferring by iron. An important diagnostic value is the level of serum ferritin, increased free protoporphyrin and a decrease in the number of sideroblasts in the myelogram: the number of erythrocytes is somewhat reduced; hemoglobin is significantly lowered; color index is below 0,85; possible anisocytosis and poikilocytosis; microcytes, isolated red blood cells that take on rings (anulocytes), as well as erythrocyte precipitates, are predominantly schizocytes.

Differential diagnostics are performed with other hypochromic anemias: thalassemia, pyridoxine deficiency anemia and anemia caused by lead poisoning.

**Keywords:** iron deficiency anemia, risk factors, diagnostics, treatment, prevention.

Стаття надійшла 14.08.2017 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs02.04.148

УДК 57.017.3, 595.773

Абрат О. Б., Дідух Ю. О.

## ВПЛИВ ОБМЕЖЕННЯ ДРІЖДЖІВ У ХАРЧОВОМУ РАЦІОНІ ДРОЗОФІЛ НА ПАТОЛОГІЧНІ ЗМІНИ У ЇХ ТІЛІ ЗА УМОВ НАДЛИШКОВОГО СПОЖИВАННЯ КРОХМАЛЮ НА ОСНОВІ АМІЛОЗИ

ДВНЗ «Прикарпатський національний університет імені Василя Стефаника»,  
Івано-Франківськ, Україна

abrat\_kbb@ukr.net

Загальноприйнятним є той факт, що надмірне споживання їжі, особливо вуглеводів, сприяє ожирінню та підвищує ризик розвитку багатьох хронічних захворювань. Однак молекулярні механізми, які регулюють якість життя як безхребетних, так і хребетних тварин, не обмежуються надмірним споживанням вуглеводів. У цій роботі вивчено вплив надлишку полісахариду крохмалю із високим вмістом амілози на життєдіяльність дрозофіл залежно від вмісту дріжджів у їх дієтах. Показано, що за умов достатньої кількості білкового компоненту у дієті мух (5-15% дріжджів у середовищі) споживання надлишку крохмалю на основі амілози (20% у середовищі) суттєво не впливає на розвиток та метаболізм *D. melanogaster*. Однак в умовах обмеження білкового компоненту (1% дріжджів) надлишок крохмалю призводить до сповільнення розвитку та підвищення рівня окисних пошкоджень у тілі дрозофіл.

**Ключові слова:** *Drosophila melanogaster*, повільнозасвоюваний крохмаль, лялькування, триацилгліцериди, пероксили ліпідів.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Стаття є фрагментом наукової теми кафедри біохімії та біотехнології ДВНЗ «Прикарпатський національний університет імені Василя Стефаника» «Фізіолого-біохімічні аспекти адаптацій живих організмів до несприятливих умов довкілля», № держ. реєстрації 0112U000061.

**Вступ.** Харчування є одним із визначальних факторів, що впливають як на тривалість, так і

якість життя людини та тварин. Дисбаланс у споживанні макро- і мікронутрієнтів є причиною багатьох порушень в організмі та пов'язаних з цим захворювань. Серед них порушення окисно-відновного потенціалу в клітинах, який часто пов'язують із інтенсифікацією вільнорадикальних процесів при надлишковому споживанні вуглеводів [28]. Ще одними порушеннями, що найчастіше виникають при надлишковому споживанні вуглеводів, є метаболічні [2, 7, 8]. Однак останнім часом вчені все більше схиляються до думки, що їх причиною є не сам надлишок вуглеводів у раціоні, а дисбаланс між вмістом вуглеводів та інших макронутрієнтів, зокрема білків [21, 24]. Вважається, що різне співвідношення білків та вуглеводів у раціоні призводить до реорганізації обміну речовин на біохімічному рівні [4, 9, 29]. При цьому чіткого алгоритму такої перебудови досі не встановлено.

Плодова мушка дрозофіла визнана доброю моделлю для вивчення порушень, пов'язаних з обміном вуглеводів, оскільки не лише має еволюційно-консервативні шляхи метаболізму [17, 22], але і є більш чутливою до вмісту вуглеводів у дієті, порівняно із ссавцями [26-27].

Тому метою дослідження було встановити залежність впливу вуглеводів у нормі та надлишку на розвиток та окремі біохімічні параметри дрозофіл при різному вмісті білкового компоненту в їхній дієті.

**Матеріал і методи дослідження.** У дослідженні використовували особини *D. melanogaster* лінії *w<sup>1118</sup>*, яка є похідною стандартної лабораторної лінії

*Canton S*, однак дефектна за геном, який визначає пігментацію очей (white). Лінію мух отримано з колекції Блумінгстонського стокового центру університету Індіани (США). Базові культури *D. melanogaster* утримували в скляних банках місткістю 250 мл на живильному середовищі, яке містило в одному літрі 40 мл меляси, 40 г пекарських дріжджів і 100 г агар-агару. Для інгібування росту цвілевих грибів у середовище після пастеризації додавали 0,18% (об'єм/об'єм) метилпарабену (ніпагіну) [11]. Мухи базової та експериментальних культур розвивалися та утримувалися при постійній температурі (25° С) та регульованому фотоперіоді (12:12, день:ніч). Відносна вологість повітря становила 60-70%. Експериментальні середовища містили 1, 5, 10 та 15% дріжджів (вага / об'єм), 0,18% ніпагіну (об'єм / об'єм), 1% агару (вага / об'єм) і 5% або 20% (вага / об'єм) водорозчинного крохмалю із високим вмістом амілози (47% згідно інформації виробника).

Для визначення швидкості заляльковування батьківська культура мух розвивалася й утримувалася на мелясно-дріжджових середовищах. Стодвісті мух 3-6-денного віку, які попередньо голодували протягом 3 год, пересаджували у скляні банки місткістю 50 мл, що містили середовище із 5% крохмалю, 5% дріжджів та 1% агару. Мухи відкладали яйця на середовище протягом 2-3 годин. Яйця мух промивали і вносили у банки з відповідним експериментальним середовищем. Швидкість розвитку мух оцінювали, підраховуючи кількість лялечок від початку їх формування. По кривих заляльковування визначали медіану – час, за який заляльковувалося 50% особин. Через 4-6 днів, як личинки заляльковувалися, вимірювали висоту заляльковування як відстань від поверхні із поживним середовищем (визначалося як нуль). Після досягнення стадії імаго мух переносили на свіжі живильні середовища того ж складу. Мух дводенного або восьмиденного віку анестезували CO<sub>2</sub>, розділяли за статями, заморозували при -70 °С для визначення біохімічних параметрів.

Вміст триацилгліцеридів (ТАГ) у тілі мух визначали ензиматично з використанням діагностичного набору Liquick Cor-TG, P.Z. Cormay S.A. (Польща). Вміст пероксидів ліпідів визначали FOX- методом [6], при цьому екстракцію ліпідів здійснювали охолодженням 96% етанолом (4 °С).

Статистичну обробку отриманих даних здійснювали за допомогою комп'ютерної програми „Mynova”. В якості статистичних показників використовували середнє арифметичне та похибку середнього арифметичного –  $M \pm m$ . Порівняння середніх арифметичних і визначення достовірної різниці між ними проводили за допомогою критерію Стьюдента та Даннета.

### Результати досліджень та їх обговорення.

Відомо, що вуглеводи складають основу харчового раціону *D. melanogaster* у природі. Однак експериментально доведено, що у лабораторних умовах цих комах можна сміливо використовувати як модель для дослідження метаболічних перебудов при надмірному споживанні вуглеводів [3, 5, 14]. Існує фенотипова подібність метаболічних порушень, пов'язаних з ожирінням, у безхребетних та хребетних тварин, індукована переїданням моно- та дисахаридів [13-15]. Однак даних щодо відмінностей між моно- та полісахаридами на метаболічні показники дрозофіл досі недостатньо.

Полісахарид крохмаль останнім часом викликає науковий інтерес у дослідників з позиції біодоступності його волокон. Крохмаль із високим вмістом амілози відносять до фракції повільнозасвоюваних, що робить його безпечнішим, порівняно з іншими типами крохмалю, для споживання у надлишкових кількостях [19, 25]. Повільнозасвоюваний крохмаль повільніше гідролізується в кишечнику, забезпечуючи тривале вивільнення глюкози з низькою початковою глікемією, що призводить до тривалої доступності енергії у порівнянні з більш швидкозасвоюваним крохмалем на основі амілопектину [2]. Однак однозначних даних, які доводять безпечність споживання крохмалю на основі амілози у високих дозах, досі недостатньо.

У наших попередніх роботах було показано, що споживання крохмалю на основі амілози у високих дозах (20%) не мало відчутного глікемічного навантаження на *D. melanogaster*, але призводило до затримки розвитку комах, збільшення рівня триацилгліцеридів у їх тілі та зменшення тривалості життя [1]. Однак вміст дріжджів у харчовому раціоні за таких умов був відносно низьким (2%). Тому метою даного дослідження було перевірити чи негативний вплив крохмалю на фізіологічні і біохімічні параметри у мух не змінюється залежно від вмісту білкового компоненту в їжі.

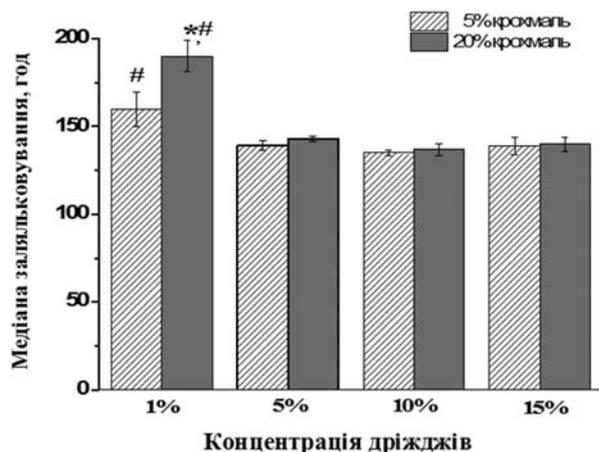
Швидкість заляльковування – поширений параметр, який використовують для оцінки фізіологічного стану плодової мушки. Тому спершу було оцінено динаміку заляльковування мух на дієтах, що містять помірні (5%) та надлишкові (20%) дози крохмалю. При цьому вміст дріжджів, як білкового компоненту дієти, змінювався в дуже широких межах: від незначного обмеження (1%) через помірні концентрації (5%-10%) аж до надлишку (15%). Водночас, усі використані концентрації вуглеводів та білків у дієті були фізіологічними за тих чи інших умов [10].

Експериментальне середовище «5К/5Д» (5% крохмаль/5% дріжджів) було обрано контрольним і всі інші параметри зіставляли з ним. Як видно з **рисунка 1**, розвиток комах на помірних дозах

крохмалю практично не змінювався як при помірному, так і надмірному вмісті білкового компоненту в середовищі. В той же час розвиток комах уповільнювався при відносно низькому вмісті білка у середовищі (1%). Медіана заляльковування (час, за який заляльковуються 50% особин) на середовищі «5К/1Д» (5% крохмаль/1% дріжджів) була у 1,2 рази вищою, порівняно з розвитком на середовищі «5К/5Д». Такий ефект був очікуваним, оскільки дрозофіли належать до комах із повним перетворенням, тому цілком очевидно, що достатній вміст білка на личинковій стадії був визначальним для їх розвитку. При цьому збільшення вуглеводної компоненти за умов низького вмісту білка ще більше уповільнювало розвиток дрозофіл. Медіана заляльковування на дієті «20К/1Д» була у 1,2 та 1,3 рази вищою за таку на дієтах «5К/1Д» та «5К/5Д» відповідно. Такий ефект доводить, що сповільнення у розвитку комах за умов зниження вмісту білка до 1% не пов'язаний із енергетичним обмеженням, а, швидше за все, зумовлений порушеннями, які впливають на функціональний стан самих личинок.

Відомо, що ще одним неспецифічним показником загального функціонального стану личинок є висота їх заляльковування [23].

З **рисунка 2** чітко видно, що на 1% дріжджовій дієті висота заляльковування була достовірно нижчою, порівняно з групою порівняння та іншими групами, де вміст дріжджів коливався від 5% до 15%.



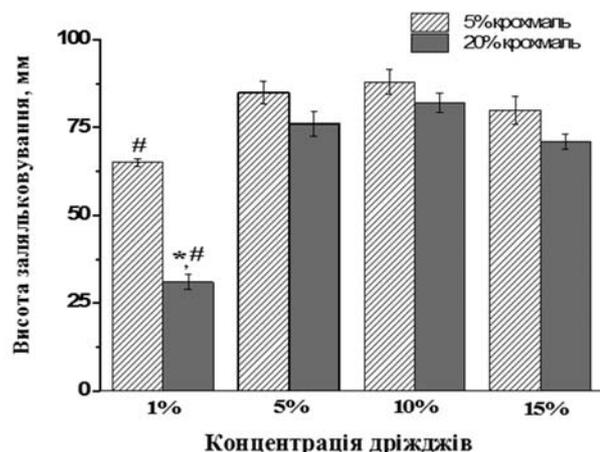
**Рис. 1.** Медіана заляльковування – час, за який лялькується 50% особин *D. melanogaster* лінії *w1118*, при споживанні ізокалорійних дієт із різним співвідношенням білкової (дріжджі) та вуглеводної (крохмаль із високим вмістом амілози) їжі. Значення вірогідно відмінне ( $P < 0,05$ ) від відповідної групи порівняння:

#концентрація дріжджів 5%, \*концентрація крохмалю 5% та концентрація сухих дріжджів 1% (група «5К/1Д»). Дані наведено як  $M \pm m$ ;  $n = 4$  (~600 мух у незалежному експерименті)

При цьому надлишок крохмалю в середовищі істотно знижував цей показник. Висота заляльковування на дієті «20К/1Д» була на 52% нижчою, порівняно з такою на дієті «5К/1Д». Як бачимо, чітко простежується негативний вплив нестачі дріжджів на фізіологію розвитку плодової мушки. При цьому додавання крохмалю у надлишкових кількостях суттєво погіршує цей показник. Можемо припустити, що першопричиною фізіологічних ефектів, які пов'язані з нестачею дріжджів, є нестача окремих амінокислот і вітамінів, що входять до складу дріжджів і відповідають за інгібування і/чи активацію певних регуляторних шляхів, задіяних у розвитку комах або їх адаптації до несприятливих умов. Це припущення узгоджується з результатами інших дослідників, які показали, що при зниженні вмісту білків у раціоні якість життя у *D. melanogaster* змінюється і ці зміни суттєво залежать від співвідношення білків та вуглеводів у раціоні [16, 21].

Раніше нами було показано, що на 2% білковій дієті надлишок крохмалю в середовищі призводив до дозозалежного збільшення рівня запасних ліпідів у тілі самок дрозофіл та не впливав на рівень триацилгліцеридів (ТАГ) у самців [1]. Тому ми припустили, що сповільнення у розвитку комах при надлишку крохмалю в середовищі на 1% дріжджовій дієті може бути пов'язане з порушенням ліпідного обміну.

На **рис. 3** зображено вміст запасних ліпідів у тілі фруктової мушки за різних експериментальних



**Рис. 2.** Висота заляльковування личинок *D. melanogaster* лінії *w1118*, при споживанні ізокалорійних дієт із різним співвідношенням білкової (дріжджі) та вуглеводної (крохмаль із високим вмістом амілози) їжі. Значення вірогідно відмінне ( $P < 0,05$ ) від відповідної групи порівняння:

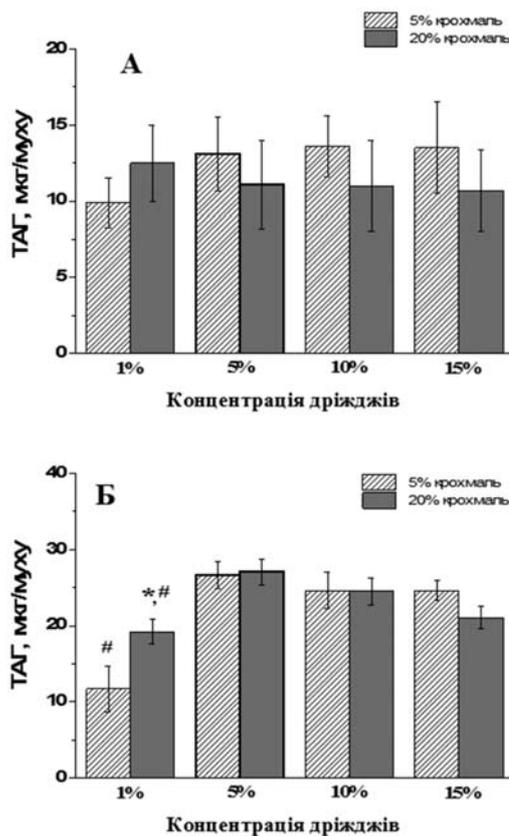
#концентрація дріжджів 5%, \*концентрація крохмалю 5% та концентрація сухих дріжджів 1% (група «5К/1Д»). Дані наведено як  $M \pm m$ ;  $n = 4$  (~600 мух у незалежному експерименті)

умов. Як бачимо, вміст ТАГ не змінювався у самців, однак у самок на 1% дріжджовій дієті бачимо зниження рівня запасних ліпідів. Зокрема, вміст ТАГ на дієті «5К/1Д» (крохмаль/дріжджі) був на 56% нижчим, порівняно з їх рівнем на дієті «5К/5Д».

Збільшення рівня білка до 15% не впливало на вміст запасних ліпідів, порівняно з відповідною групою порівняння. В той же час, накопичення ТАГ за умов споживання надлишку полісахариду крохмалю спостерігали у самок лише на 1% дріжджовій дієті (рис. 3Б). Наші дані повністю узгоджуються з даними американських дослідників, які на прикладі дисахариду сахарози показали, що накопичення жирів при надлишку вуглеводів у дрозофіл відбувається, в основному, за умов дефіциту білка [21]. Варто зауважити, що у наших експериментах на крохмалі із високим вмістом амілози вміст запасних жирів у групи «20К/1Д» був на 30% нижчим,

порівняно з групою порівняння «5К/5Д» та «20К/5Д». Тому вважаємо, що затримка у розвитку комах при дефіциті дріжджів та надлишку полісахариду крохмалю не пов'язана із суттєвими порушеннями в обміні ліпідів.

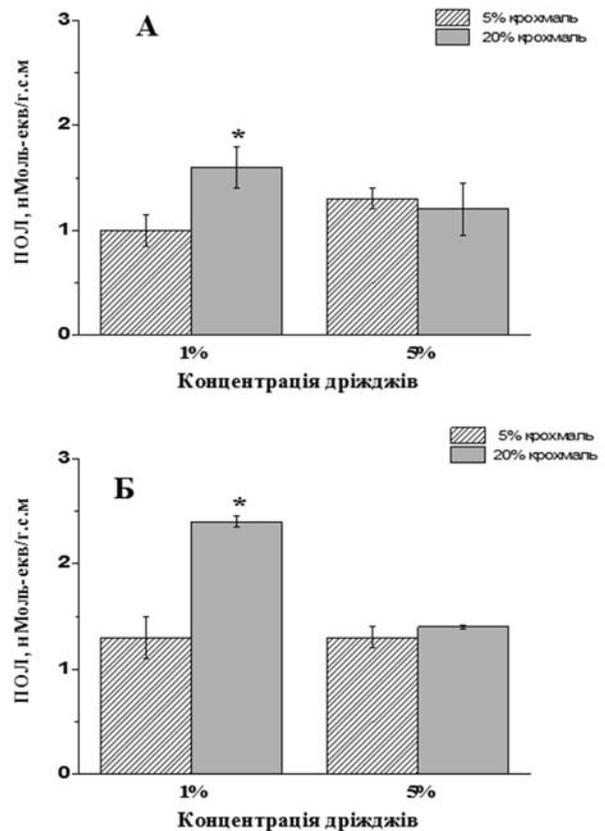
Відомо, що однією із суттєвих причин затримки у розвитку *D. melanogaster* та наступним зниженням якості їх життя є накопичення окисних пошкоджень, спричинених продукцією активованих форм кисню при надлишковому споживанні вуглеводів [18, 20]. Ми припустили, що окисні пошкодження можуть бути однією з причин погіршення функціонального стану комах. На рисунку 4 зображено вміст пероксидів ліпідів у дводенних мух *D. melanogaster* за умов різного співвідношення дріжджів та крохмалю в середовищі росту. Відомо, що ліпідні одними із перших піддаються окисним пошкодженням в клітині і є маркерами інтенсифікації окисдативного стресу [12, 30]. Як ми і очікували, за умови



**Рис. 3.** Вміст триацилгліцеридів (ТАГ) у тілі 8-денних самців (А) та самок (Б) мух *D. melanogaster* лінії *w1118*, вирощених на ізокалорійних дієтах із різним співвідношенням білкової (дріжджі) та вуглеводної (крохмаль із високим вмістом амілози) їжі. Значення вірогідно відмінне ( $P < 0,05$ ) від відповідної групи порівняння (ГП):

#концентрація дріжджів 5%, \*концентрація крохмалю 5% та концентрація сухих дріжджів 1% (група «5К/1Д»).

Дані наведено як  $M \pm m$ ,  $n=3-4$



**Рис. 4.** Вміст пероксидів ліпідів у тілі 2-денних самців (А) та самок (Б) *D. melanogaster* лінії *w1118*, вирощених на ізокалорійних дієтах із різним співвідношенням білкової (дріжджі) та вуглеводної (крохмаль із високим вмістом амілози) їжі. Значення вірогідно відмінне ( $P < 0,05$ ) від відповідної групи порівняння:

\*концентрація крохмалю 5% та концентрація сухих дріжджів 1% (група «5К/1Д»). Дані наведено як  $M \pm m$ ,  $n=3-4$

надлишку крохмалю вміст перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) був вищим як у самців, так і самок плодової мушки за умов низького вмісту білка. Вміст ПОЛ у групи «20К/1Д» (крохмаль/дріжджі) був у 1,4 та 1,7 рази вищим у самців та самок відповідно, порівняно з відповідними групами «5К/1Д». Цікаво, що при достатній кількості білкового компоненту і надлишку полісахариду, окисного пошкодження ліпідів не відбувалося.

Отож саме вміст білка в дієті дрозофіл грає визначальну роль при розвитку окисних пошкоджень надлишком вуглеводів.

**Висновки.** Обмеження дріжджів у харчовому раціоні *D. melanogaster* сприяє патологічним змінам у їх тілі за умов надлишкового споживання крохмалю на основі амілози, що проявляється сповільненням у розвитку комах та накопиченню у їх тілі окисних пошкоджень.

**Перспективою наступних досліджень** є перевірка антиоксидантного статусу та тривалості життя комах за умов різного вмісту білка і надлишку крохмалю та розробка способів підвищення їх адаптаційного потенціалу.

## References

1. Abrat O. Influence of amylose starch on development and lifespan of fruit fly *Drosophila melanogaster*. *JPNU*. 2015; 2 (1): 100–6. doi: 10.15330/jpnu.2.1.100-106.
2. Aller E, Abete I, Astrup A, Martinez JA, van Baak MA. Starches, sugars and obesity. *Nutrients*. 2011; 3 (3): 341–69. doi: 10.3390/nu3030341.
3. Diop S, Bisharat-Kernizan J, Birse R, Oldham S, Ocorr K, Bodmer R. PGC-1/Spargel counteracts high-fat-diet-induced obesity and cardiac lipotoxicity downstream of TOR and Brummer ATGL lipase. *Cell Rep*. 2015; 10 (9): 1572–84. doi: 10.1016/j.celrep.2015.02.022.
4. Guarente L. Calorie restriction and sirtuins revisited. *Genes Dev*. 2013; 27 (19): 2072–85. doi: 10.1101/gad.227439.113.
5. Heinrichsen E, Zhang H, Robinson J, Ngo J, Diop S, Bodmer R, Joiner WJ, Metallo CM<sup>2</sup>, Haddad GG. Metabolic and transcriptional response to a high-fat diet in *Drosophila*. *Mol Metab*. 2014; 3 (1): 42–54. DOI: 10.1016/j.molmet.2013.10.003.
6. Hermes-Lima M, Willmore W, Storey K. Quantification of lipid peroxidation in tissue extracts based on Fe(III) xylenol orange complex. *Free Radical Biol Med*. 1995; 19 (3): 271–80.
7. Hong J, Park K. Further understanding of fat biology: lessons from a fat fly. *Exp Mol Med*. 2010; 42 (1): 12–20. doi: 10.3858/em.2010.42.1.007.
8. Kanasaki K, Koya D. Biology of obesity: lessons from animal models of obesity. *J Biomed Biotechnol*. 2011; 2011: 197636. doi: 10.1155/2011/197636.
9. Lee K, Simpson S, Clissold F, Brooks R, Ballard JWO, Taylor PW, Soran N, Raubenheimer D. Lifespan and reproduction in *Drosophila*: new insights from nutritional geometry. *Proc Natl Acad Sci*. 2008; 105 (7): 2498–503. doi: 10.1073/pnas.0710787105.
10. Li B, Andrews K, Pehrsson P. Individual sugars, soluble, and insoluble dietary fiber contents of 70 high consumption foods. *J Food Compos anal*. 2002; 15 (6): 715–23.
11. Lozinsky O, Lushchak O, Storey J, Lushchak V. The mitochondrial uncoupler 2,4-dinitrophenol attenuates sodium nitroprusside-induced toxicity in *Drosophila melanogaster*: Potential involvement of free radicals. *Comp Biochem Physiol Part C: Toxicol Pharmacol*. 2013; 158 (4): 244–52. DOI: 10.1016/j.cbpc.2013.09.002.
12. Lushchak V. Adaptive response to oxidative stress: Bacteria, fungi, plants and animals. *Comp Biochem Physiol C Toxicol Pharmacol*. 2011; 153 (2): 175–90. DOI: 10.1016/j.cbpc.2010.10.004.
13. Musselman L, Fink J, Narzinski K, Ramachandran PV, Hathiramani SS, Cagan RL, Baranski TJ. A high-sugar diet produces obesity and insulin resistance in wild-type *Drosophila*. *Dis Model Mech*. 2011; 4 (6): 842–9. DOI: 10.1242/dmm.007948.
14. Musselman L, Fink J, Ramachandran P, Patterson BW, Okunade AL, Maier E, Brent MR, Turk J, Baranski TJ. Role of fat body lipogenesis in protection against the effects of caloric overload in *Drosophila*. *J Biol Chem*. 2013; 288 (12): 8028–42. DOI: 10.1074/jbc.M112.371047.
15. Pasco M, Léopold P. High sugar-induced insulin resistance in *Drosophila* relies on the lipocalin Neural Lazarillo. *PLoS One*. 2012; 7 (5): e36583. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0036583>.
16. Piper M, Partridge L, Raubenheimer D, Simpson S. Dietary restriction and aging: a unifying perspective. *Cell metabolism*. 2011; 14 (2): 154–60. DOI: 10.1016/j.cmet.2011.06.013.
17. Rajan A, Perrimon N. Of flies and men: insights on organismal metabolism from fruit flies. *BMC Biol*. 2013; 11 (1): 38. DOI: 10.1186/1741-7007-11-38.
18. Rovenko B, Kubrak O, Gospodaryov D, Perkhulyn NV, Yurkevych IS, Sanz A, Lushchak OV, Lushchak VI. High sucrose consumption promotes obesity whereas its low consumption induces oxidative stress in *Drosophila melanogaster*. *J Insect Physiol*. 2015; 79: 42–54. DOI: 10.1016/j.jinsphys.2015.05.007.

19. Sajilata M, Singhal R, Kulkarni P. Resistant starch—a review. *Comp Rev Food Sci Food Safety*. 2006; 5 (1): 1–17.
20. Scialo F, Mallikarjun V, Stefanatos R, Sanz A. Regulation of lifespan by the mitochondrial electron transport chain: reactive oxygen species-dependent and reactive oxygen species-independent mechanisms. *Antioxid Redox Signal*. 2013; 19 (16): 1953–69. DOI: 10.1089/ars.2012.4900.
21. Skorupa D, Dervisefendic A, Zwiener J, Pletcher S. Dietary composition specifies consumption, obesity, and lifespan in *Drosophila melanogaster*. *Aging cell*. 2008; 7 (4): 478–90. DOI: 10.1111/j.1474-9726.2008.00400.x.
22. Smith W, Thomas J, Liu J, Li T, Moran TH. From fat fruit fly to human obesity. *Physiol Behav*. 2014; 136: 15–21. doi: 10.1016/j.physbeh.2014.01.017.
23. Sokolowski M. Genetics and ecology of *Drosophila melanogaster* larval foraging and pupation behaviour. *J Insect Physiol*. 1985; 31 (11): 857–64.
24. Stanhope K. Sugar consumption, metabolic disease and obesity: The state of the controversy. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2015; 53 (1): 1–16. DOI: 10.3109/10408363.2015.1084990.
25. Tapsell L. Diet and metabolic syndrome: where does resistant starch fit in? *J AOAC Int*. 2004; 87 (3): 756–60.
26. Teleanu A. Molecular mechanisms of metabolic regulation by insulin in *Drosophila*. *Biochem J*. 2009; 425 (1): 13–26. DOI: 10.1042/BJ20091181.
27. Teleanu A, Ratzenbock I, Oldham S. *Drosophila*: a model for understanding obesity and diabetic complications. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2012; 120 (4): 184–5. DOI: 10.1055/s-0032-1304566.
28. Valko M, Leibfritz D, Moncol J, Cronin MT, Mazur M, Telser J. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *Int J Biochem Cell Biol*. 2007; 39 (1): 44–84. DOI: 10.1016/j.biocel.2006.07.001.
29. Vellai T, Takacs-Vellai K. Regulation of protein turnover by longevity pathways. *Adv Exp Med Biol*. 2010; 694: 69–80.
30. Yu BP. Cellular defenses against damage from reactive oxygen species. *Physiol Rev*. 1994; 74 (1): 139–63.

УДК 57.017.3, 595.773

**Влияние ограничения дрожжей в пищевом рационе дрозофил на патологические изменения в их теле при избыточном потреблении крахмала на основе амилозы**

**Абрам А. Б., Дидух Ю. А.**

**Резюме.** Общепринятым является тот факт, что чрезмерное потребление пищи, особенно углеводов, способствует ожирению и повышает риск развития многих хронических заболеваний. Однако молекулярные механизмы, регулирующие качество жизни как беспозвоночных, так и позвоночных животных, не ограничиваются чрезмерным потреблением углеводов. В этой работе изучено влияние избытка полисахарида крахмала с высоким содержанием амилозы на жизнедеятельность дрозофил в зависимости от содержания дрожжей в их диетах. Показано, что в условиях достаточного количества белкового компонента в диете мух (5-15% дрожжей в среде) потребления избытка крахмала на основе амилозы (20% в среде) существенно не влияет на развитие и метаболизм *D. melanogaster*. Однако в условиях ограничения белков (1% дрожжей в среде) избыток крахмала приводит к замедлению развития и повышению уровня окислительных повреждений в теле дрозофил.

**Ключевые слова:** *Drosophila melanogaster*, медленно усваиваемый крахмал, оокливание, триацилглицериды, липидные пероксиды.

UDC 57.017.3, 595.773

**Influence of Dietary Yeast Restriction on Pathological Changes in the Body of the Fruit Fly under High Consumption of Amylose Starch**

**Abram A. B., Didukh J. O.**

**Abstract.** Nutrition is one of the important factors that affect both the longevity and quality of life. It is known that an excessive intake of all macronutrients, particularly carbohydrates, contributes to the development of obesity and oxidative damage. However, the nutritional properties of carbohydrates depend not only on their quantity, but also on the rate and extent of their digestion and absorption. Based on clinical and animal research, polysaccharide amylose starch had been proposed to be the most potentially beneficial starch fraction for human health. We aimed to study the safety of this fraction of starch for fruit fly, which is recognized to be a good model to study diseases associated with high carbohydrate consumption.

It is known that the molecular mechanisms which regulate quality of life in both invertebrates and vertebrates are not only limited to the excessive consumption of carbohydrates, but also depend on amount of protein components. Thus, in our work we manipulated the macronutrient composition of the food by varying levels of amylose starch (carbohydrate) and yeast (protein).

The *D. melanogaster* strain *w<sup>1118</sup>* was obtained from Bloomington Stock Center (Bloomington, Indiana, USA). Experimental media contained 0.18% nipagin (v/v), 1% agar (w/v), 5% or 20% (w/v) amylose starch and yeast in a range of concentrations: 1%, 5%, 10% and 15% (w/v). Developmental survival was assessed as amount of eggs which were able to reach pupa stage. Median pupation time was calculated as the time at which 50% of total larvae had pupated (PT<sub>50</sub>). The pupation height was measured as the distance from the food surface. Triacylglyceride (TAG) levels were measured using a diagnostic kit Liquick Cor-TG (P.Z. Cormay S.A., Poland) following kit guidelines. Lipid hydroperoxides (LOOH) content was assayed by FOX method.

The results of our study showed that diets with high concentrations of amylose starch (20%) and protein restriction (1%) significantly prolonged development time and delay pupation height in *D. melanogaster*, as compared to all other groups. In these conditions (20% starch and 1% yeast) we observed TAG accumulation in eight day-old-females. There was positive correlation between the levels of LOOH and consumed carbohydrate in two day-old-flies of both sexes under condition of protein restriction. However, consumption of diet with excessive amount of carbohydrate and middle (5-10%) or high (15%) protein content had no effect on the development and concentrations of TAG and LOOH in the body of fruit flies. In conclusion, we want to resume that a sufficient amount of protein in the diet reduces the negative effects of high-dose amylose starch.

**Keywords:** *Drosophila melanogaster*, slowly digestible starch, pupation, triacylglycerides, lipid peroxides.

Стаття надійшла 24.08.2017 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs02.04.155  
 УДК 579.222: 577.124.3: 577.24

Валішкевич Б. В.

## УЧАСТЬ СИГНАЛЬНОГО ШЛЯХУ TOR В РЕГУЛЯЦІЇ МЕТАБОЛІЗМУ *Saccharomyces cerevisiae* ЗА ОБМЕЖЕННЯ ВУГЛЕВОДІВ

Прикарпатський національний університет імені Василя Стефаника,  
 кафедра біохімії та біотехнології, Івано-Франківськ

v.bohdana@ukr.net

Мета роботи полягала в дослідженні впливу обмеження вуглеводів, на дріжджі *S. cerevisiae*, дефектні за різними ділянками TOR-сигнального шляху ( $\Delta tor1$ ,  $\Delta tor2$  та  $\Delta tor1\Delta tor2$ ), за умов їхнього росту в середовищі з глюкозою чи фруктозою. *Методи*. Оцінка метаболічної активності та активності глюкозо-6-фосфатдегідрогенази. *Результати*. Показано, що за обмеження вуглеводів (0,1% глюкоза або фруктоза в середовищі культивування) метаболічна активність загалом є вищою, а активність глюкозо-6-фосфатдегідрогенази – нижчою у мутантних клітин, порівняно з вихідним штамом. *Висновки*. Шлях TOR залучений у відповідь на обмеження вуглеводів, проте ця відповідь є специфічною для кожного штаму та залежить від типу вуглеводу в середовищі культивування.

**Ключові слова:** *Saccharomyces cerevisiae*, глюкоза, фруктоза, сигнальний шлях TOR, карбонільний/оксидативний стрес.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Роботу виконано згідно з планом науково-дослідної роботи «Фізіолого-біохімічні аспекти адаптації живих організмів до несприятливих умов довкілля», № держ. реєстрації 0112U000061.

**Вступ.** Нестача живильних речовин та енергії чергується з періодами їхньої достатньої кількості у клітині, яка змушена переключати стадії анаболізму на катаболізм та навпаки [19]. Одним з важливих білків, який регулює цей перехід, є протеїнкіназа TOR (target of rapamycin). Сигнальний шлях TOR, вперше описаний в *Saccharomyces cerevisiae*, є висококонсервативним регулятором багатьох функцій, зокрема він контролює ріст та проліферацію клітин, метаболізм та стійкість до стресу різноманітних організмів: від дріжджів до людини [12]. Проте, можливий взаємозв'язок TOR-сигнального шляху та вуглеводів, які є основним джерелом енергії та карбону, залишається вивченим недостатньо.

Карбонільний/оксидативний стрес виникає внаслідок збільшення рівня активних карбонільних

сполук (АКС) та активних форм кисню (АФК). Небезпека цих сполук полягає у їхній здатності брати участь у неензиматичних перетвореннях, які майже не піддаються контролю в клітині. До таких процесів належать вільнорадикальне окислення та неензиматичне глікозилювання (глікація).

Останніми роками значно зросло споживання харчової фруктози. Фруктоза, порівняно з глюкозою, швидше включається в метаболізм і не потребує інсуліну для засвоєння, проте є активнішою у згаданих неензиматичних процесах [2, 3].

Інгібування ростових сигналів через обмеження калорій або інактивацію внаслідок мутації консервативних інсулінового та TOR-сигнального шляху продовжує тривалість життя усіх еукаріотичних організмів: від дріжджів до людини [10]. Збільшення тривалості життя за рахунок блокування ростових сигналів відбувається паралельно з активацією систем захисту від оксидативного стресу, внаслідок чого знижується рівень АФК та окисного пошкодження макромолекул. Це добре узгоджується із вільнорадикальною теорією старіння, яка ґрунтується на тому, що окисні пошкодження макромолекул є основним визначником тривалості життя [6, 11].

**Мета роботи** – дослідження впливу обмеження вуглеводів на метаболічну активність та активність глюкозо-6-фосфатдегідрогенази штамів *S. cerevisiae*, дефектних за різними ділянками TOR-сигнального шляху, за умов їхнього росту в середовищі із глюкозою чи фруктозою.

**Об'єкт дослідження** – адаптивна відповідь дріжджів, дефектних за білками TOR1 і TOR2, на карбонільний/оксидативний стрес, викликаний обмеженням вмістом моносахаридів.

**Матеріали і методи дослідження.** Штами *S. cerevisiae* отримані з лабораторії професора Michael Hall (Базельський університет, Швейцарія): стандартний лабораторний штам JK9-3da (*MATa leu2-3,112 ura3-52 rme1 trp1 his4 GAL+ HMLa*) та його похідні MH349-3d (JK9-3da, *tor1::LEU2-4*), SH121 (JK9-3da, *tor2::ADE2-3/YCplac111::tor2-21ts*)

і SH221 (JK9-3da, *tor1::HIS3-3 tor2::ADE2-3/ YCplac111::tor2-21ts*).

Культури дріжджів вирощували при 28 °С на шейкері (150 коливань за хвилину) протягом 24 год у середовищі, яке містило 2% ферментативного пептону, 1% дріжджового екстракту та 0,1% глюкози чи 0,1% фруктози. Початкова кількість клітин становила  $75 \times 10^6$  кл/мл.

**Безклітинні екстракти** отримували дезінтеграцією клітин на вортекс-міксері зі скляними кульками діаметром 450-500 мкм («Sigma Chemical Co», США) в середовищі гомогенізації, яке містило 50 мМ калій-фосфатного буферу (КФБ, рН 7,0), 0,5 мМ EDTA і 1 мМ фенілметилсульфонілфториду. Скляні кульки і незруйновані рештки клітин осаджували при 13000 г протягом 15 хв.

Для визначення **метаболічної активності** дріжджів використовували барвник 2,3,5-трифенілтетразолію хлорид. До суспензії клітин додавали 0,5% водний розчин барвника, та інкубували протягом 20-ти годин. Метаболічно активні клітини здатні відновлювати барвник до нерозчинного у воді формагану червоного кольору. Екстрагування формагану здійснювали під час руйнування клітин в присутності етанол-ацетонової суміші (1:2) [16]. Оптичне поглинання барвника реєстрували при довжині хвилі 485 нм. Результати представлені як  $A_{485}/10^8$  клітин.

Активність **глюкозо-6-фосфатдегідрогенази (Г6ФДГ, КФ 1.1.1.49)** визначали, реєструючи відновлення NADP на спектрофотометрі за довжини хвилі 340 нм [18]. Середовище містило 50 мМ КФБ (рН 7,0), 0,5 мМ EDTA, 5 мМ  $MgCl_2$ , 0,2 мМ NADP, 2 мМ глюкозо-6-фосфату та 25-50 мкл супернатанту. Реакцію починали внесенням супернатанту. Для розрахунку використовували молярний коефіцієнт екстинкції для NADPH  $6,22 \text{ мМ}^{-1}\text{см}^{-1}$  [9].

Концентрацію **протеїну** в пробах визначали за його зв'язуванням з Кумасі яскраво-синім G-250, використовуючи як стандарт альбумін сироватки бика [4]. Дані представлено як середні значення 4-8 незалежних визначень  $\pm$  похибка середнього. Статистичну обробку здійснювали, використовуючи критерій Стьюдента.

**Результати досліджень та їх обговорення.**

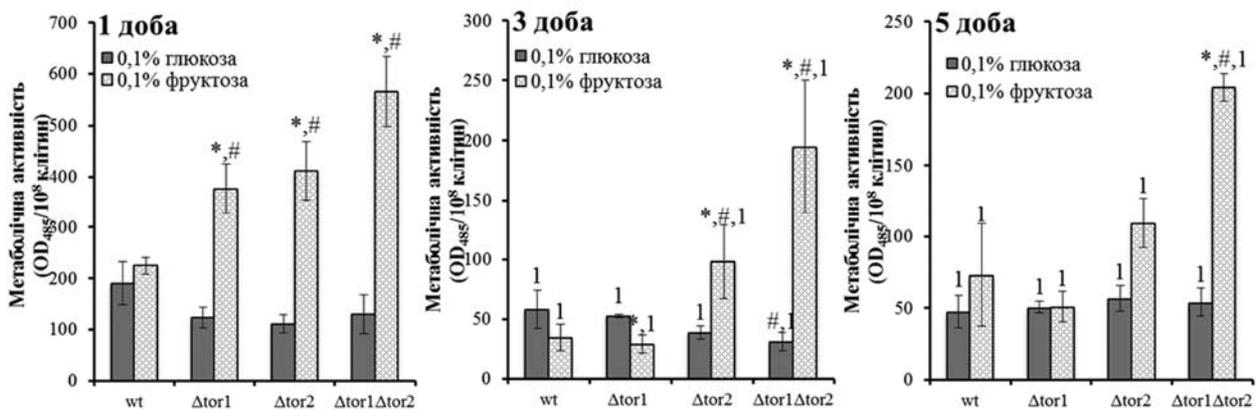
Культивування дріжджів у присутності 0,5% глюкози, відображає умови помірного голодування, яке збільшує тривалість життя [15, 24]. Оскільки активність метаболізму залежить його від реорганізації за стресових умов, яким може бути дефіцит живильних речовин, та впливає на тривалість життя [5, 23], нами було досліджено метаболічну активність дріжджів в присутності низьких концентрацій вуглеводів.

Відомо, що кількість мітохондрій у дріжджів, вирощених за умов обмеження вуглеводів, є такою ж, як в клітин, вирощених у багатому середовищі. Проте, властивості мітохондрій, виділених із голодуючих клітин, свідчать про посилення дихання та підвищення концентрації АФК, без збільшення генерації АТФ та активації антиоксидантної системи [22].

За умов культивування клітин в присутності 0,1% вуглеводів (рис. 1) у більшості випадків показник є вищим в 1,7-5,7 рази мутантів, порівняно з вихідним штамом.

Варто зауважити, що у батьківського штаму та одинарних мутантів показник є вищим в 1,2-6,3 рази у клітинах, які росли у присутності фруктози, порівняно з клітинами, які росли у середовищі з глюкозою.

З часом росту метаболічна активність клітин знижується при їх рості у середовищі з 0,1% глюкозою, але у середовищі із фруктозою така ж тенденція спостерігається тільки у штаму *Δtor2*. У вихідного



**Рис. 1.** Метаболічна активність *S. cerevisiae* за росту в присутності 0,1% глюкози чи фруктози ( $M \pm m$ ,  $n = 4-8$ ). Вірогідно відмінне від відповідних значень, отриманих у присутності глюкози, <sup>1</sup>на першу добу росту та <sup>#</sup>для батьківського штаму (wt) з  $P < 0,05$

штаму, одинарного мутанту  $\Delta tor1$ , та подвійного мутанту  $\Delta tor1\Delta tor2$  метаболічна активність знижується до 3 доби росту, але вже на 5-ту добу підвищується майже до рівня 1 доби, а у штаму  $\Delta tor1\Delta tor2$  метаболічна активність на 5 добу росту є найвищою.

Дослідження, проведені на дріжджах, червах, мухах і мишах показали, що старіння жорстко визначається і регулюється певними шляхами внутрішньоклітинних сигналів. Першою чергою, це шлях, який веде від інсулінового рецептора до TOR1, який відповідає за обмежене живлення організму. Другий шлях також зачіпає TOR1, але починається від мітохондріального ланцюга переносу електронів. В останні роки показано, що обидва ці шляхи взаємодіють один з одним [14].

Нещодавно описана безпосередня роль TOR1 в посиленні мітохондріального окисного фосфорилування, а також роль TOR1 в регуляції продукції вільних радикалів мітохондрією [13, 17]. Таким чином, з одного боку, вільні радикали регулюють активність TOR1, а з іншого – TOR1 регулює продукцію вільних радикалів мітохондрією і спрягає гліколіз із метаболізмом мітохондрії [14].

Глюкозо-6-фосфатдегідрогеназа є одним з ключових ферментів пентозо-фосфатного шляху та відіграє важливу роль в антиоксидантному захисті [20].

**Рисунок 2** демонструє активність глюкозо-6-фосфатдегідрогенази у клітин, вирощених у середовищі з 0,1% моносахаридами. У більшості випадків у мутантних штамів активність глюкозо-6-фосфатдегідрогенази є в 1,5-3 рази нижчою, порівняно із вихідним штамом. Клітини, вирощені у середовищі з фруктозою, мали в 1,3-4,8 рази нижчу активність ферменту, ніж такі, у присутності глюкози у більшості випадків.

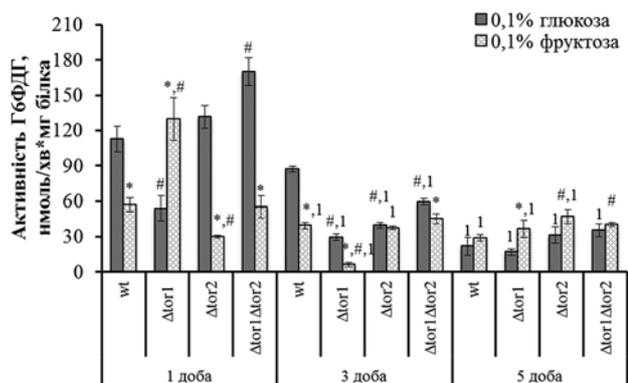
В усіх досліджуваних штамів у присутності глюкози, та у вихідного і подвійного мутантного штаму в присутності обох моносахаридів протягом росту культур спостерігається тенденція до зниження активності ферменту. У штаму  $\Delta tor1$  активність глюкозо-6-фосфатдегідрогенази була нижчою на 3-тю добу росту і дещо вищою на 5-ту, а у штаму  $\Delta tor2$  з часом росту культури активність ферменту зростає.

Вища інтенсивність окисних процесів в присутності фруктози [10], які запускають механізми захисту від стресу, дозволяє дріжджам бути стійкішими за таких умов. З попередніх досліджень відомо, що глюкоза та інші поживні речовини, здатні активувати Sch9-, Ras-, PKA-, і також TOR-залежний шлях, що, своєю чергою, пригнічує протеїназу Rim15 і блокує Rim15-залежну індукцію багатьох важливих генів, зокрема тих, які регулюють вуглеводний обмін [7, 8, 11].

Інгібування ростових сигналів через обмеження калорій або інактивацію внаслідок мутації, консервативних інсулінового та TOR-сигнального шляху продовжує тривалість життя усіх еукаріотичних організмів: від дріжджів до людини. У вищих еукаріот інгібування передачі ростових сигналів також захищає від пов'язаних з віком захворювань, зокрема раку, серцево-судинних та нейродегенеративних хвороб. Збільшення тривалості життя за рахунок блокування ростових сигналів відбувається паралельно з активацією систем захисту від окисдативного стресу, внаслідок чого знижується рівень АФК та окисного пошкодження макромолекул. Це добре узгоджується з вільнорадикальною теорією старіння [10], яка ґрунтується на тому, що окисні пошкодження макромолекул є основним визначником тривалості життя.

**Висновки.** За умов голодування вищу метаболічну активність виявлено у клітин, вирощених в середовищі з фруктозою на 5 добу росту, що може вказувати на вищу інтенсивність окисно-відновних реакцій у цих клітинах. Ймовірно, ріст у присутності фруктози зумовлював швидше старіння клітин, викликане вищою інтенсивністю метаболічних перетворень і генерації активованих форм кисню та активних карбонільних сполук, порівняно із ростом клітин в середовищі з глюкозою. На користь цього свідчить і те, що активність глюкозо-6-фосфатдегідрогенази була нижчою, в присутності фруктози, що зумовило прискорення процесів неферментативного перетворення, і, як наслідок, швидшого старіння.

За обмеження калорій, зумовленого низькими концентраціями вуглеводів у середовищі культивування, метаболічна активність є вищою, а активність глюкозо-6-фосфатдегідрогенази – нижчою у мутантних клітин, порівняно з вихідним штамом.



**Рис. 2.** Активність глюкозо-6-фосфатдегідрогенази (Г6ФДГ) *S. cerevisiae* за росту в присутності 0,1% глюкози чи фруктози ( $M \pm m$ ,  $n = 3-6$ ). Вірогідно відмінне від відповідних значень, отриманих у присутності глюкози, \*на першу добу росту та #для батьківського штаму (wt) з  $P < 0,05$

Можливо, це пов'язано з гальмуванням TOR-сигнального шляху та активацією компенсаторних механізмів, зокрема протеїніназ Snf1p/AMP, Sch9, PKA, MAP [1, 21, 24], які частково «перебирають» на себе функції TOR-сигнального шляху.

**Перспективи подальших досліджень.** TOR є сенсором поживних речовин у клітині, який бере участь у регулюванні передачі сигналів від цих речовин. Такі шляхи виявлені для амінокислот. Проте для вуглеводів, які є основним джерелом енергії та карбону для клітини, можливі шляхи взаємозв'язку з TOR-сигнальним шляхом залишаються вивченими недостатньо. Цікавим є також зв'язок TOR-сигнального шляху та функціонування систем відповіді на дію карбонільного/оксидативного стресу, а також одночасний вплив делецій у TOR-сигнальному шляху та обмеження калорій. Кіназа TOR може також вважатися хорошою мішенню для активації процесів старіння в пухлинних клітинах

зниження пулу проліферуючих клітин. Генетичні підходи показали існування взаємозв'язку між програмами, які контролюють автофагію та старіння. Активація автофагії контролюється TOR і призводить до збільшення тривалості життя, так само, як це відбувається у випадку обмеження калорій. Причинно-наслідкові зв'язки, якщо такі присутні, між старінням і TOR-залежною регуляцією клітинного редокс-гомеостазу, менш зрозумілі і тільки починають досліджуватися. Інгібування TOR може бути корисним при терапії діабету, оскільки при низькій активності TOR відновлюється чутливість до інсуліну. Перспективними також є дослідження для виявлення молекулярних механізмів зв'язку TOR з процесом старіння.

**Подяки.** Висловлюю подяку д.б.н. Семчишин Галині Миколаївні за наукове керівництво роботою, а також професору Michael Hall за люб'язно надані штами *S. cerevisiae*.

## References

1. Homza B, Vasytkovska R, Semchyshyn H. Defects in TOR regulatory complexes retard aging and carbonyl/oxidative stress development in yeast *Saccharomyces cerevisiae*. *The Ukrainian Biochemical Journal*. 2014; 86 (1): 85-92. [Ukrainian].
2. Lozinska LM, Semchyshyn HM. Biological aspects of the nonenzymatic glycosylation. *The Ukrainian Biochemical Journal*. 2012; 84 (5): 16–37. [Ukrainian].
3. Lozinska LM, Semchyshyn HM. Fructose as a factor of carbonyl and oxidative stress development and accelerated aging in the yeast *Saccharomyces cerevisiae*. *The Ukrainian Biochemical Journal*. 2011; 83 (4): 67–76. [Ukrainian].
4. Lushchak VI, Bagnyukova TV, Lushchak OV. Indices of oxidative stress. 1. TBA-reactive substances and carbonylproteins. *The Ukrainian Biochemical Journal*. 2004; 76 (3): 136–41. [Ukrainian].
5. Beck T, Hall MN. The TOR signalling pathway controls nuclear localization of nutrient-regulated transcription factors. *Nature*. 1999; 402: 689–92. DOI: 10.1038/45287.
6. Bisson LF, Fraenkel DG. Involvement of kinases in glucose and fructose uptake by *Saccharomyces cerevisiae*. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1983; 1730–4.
7. Wanke V, Cameroni E, Uotila A, Piccolis M, Urban J, Loewith R, De Virgilio C. Caffeine extends yeast lifespan by targeting TORC1. *Mol Microbiol*. 2008 Jul; 69 (1): 277–85. DOI: 10.1111/j.1365-2958.2008.06292.
8. Kliegman JI, Fiedler D, Ryan CJ, Xu Yi-Fan, Su Xiao-yang, Thomas D, Caccese MC, et al. Chemical genetics of rapamycin-insensitive TORC2 in *S. cerevisiae*. *Cell Rep*. 2013; 5 (6): 1725-36. DOI: 10.1016/j.celrep.2013.11.040.
9. Lushchak V, Semchyshyn H, Lushchak O, Mandryk S. Diethylthiocarbamate inhibits in vivo Cu,Zn-superoxide dismutase and perturbs free radical processes in the yeast *Saccharomyces cerevisiae* cells. *Biochem Biophys Res Commun*. 2005; 338: 1739–44. DOI: 10.1016/j.bbrc.2005.10.147.
10. Valishkevych BV, Vasytkovska RA, Lozinska LM, Semchyshyn HM. Fructose-induced carbonyl/oxidative stress in *S. cerevisiae*: Involvement of TOR. *Biochem Res Int*. 2016; 2016: Article ID 8917270, 10 pages. DOI: 10.1155/2016/8917270.
11. Weinberger M, Mesquita A, Carroll T, Marks L, Yang H, Zhang Z, Ludovico P, Burhans WiC. Growth signaling promotes chronological aging in budding yeast by inducing superoxide anions that inhibit quiescence. *Aging (Albany NY)*. 2010; 2 (10): 709–26. DOI: 10.18632/aging.100215.
12. Heitman J, Movva NN, Hall MN. Targets for cell cycle arrest by the immunosuppressant rapamycin in yeast. *Science*. 1991; 253: 905–9.
13. Mao Y, van Hoef V, Zhang X, Wennerberg E, Lorent J, Witt K, Masvidal L, Liang Sh, Murray Sh, Larsson O, Kiessling R, Andreas Lundqvist. IL-15 activates mTOR and primes stress-activated gene expression leading to prolonged antitumor capacity of NK cells. *Blood*. 2016 Sep 15; 128 (11): 1475–89. DOI: 10.1182/blood-2016-02-698027.
14. Gidlöf O, Johnstone AL, Bader K, Khomtchouk BB, O'Reilly JJ, Celik S, Van Booven DJ, et al. Ischemic preconditioning confers epigenetic repression of mTOR and induction of autophagy through G9a-dependent H3K9 dimethylation. *J Am Heart Assoc*. 2016 Dec 22; 5 (12): e004076. DOI: 10.1161/JAHA.116.004076.

15. Lushchak VI. Budding yeast *Saccharomyces cerevisiae* as a model to study oxidative modification of proteins in eukaryotes. *Acta Biochim Pol.* 2006; 53 (4): 679–84.
16. Conconi A, Jager-Vottero P, Zhang X, Beard BC, Smerdon MJ. Mitotic viability and metabolic competence in UV-irradiated yeast cells. *Mutation Research.* 2000 Feb 16; 459 (1): 55-64.
17. Kittipongdaja W, Wu X, Garner J, Liu X, Komasa SM, Hwang ST, Schieke SM. Rapamycin Suppresses Tumor Growth and Alters the Metabolic Phenotype in T-Cell Lymphoma. *J Invest Dermatol.* 2015 Sep; 135 (9): 2301–8. DOI: 10.1038/jid.2015.153.
18. Sofer A, Lei K, Johannessen CM, Ellisen LW. Regulation of mTOR and cell growth in response to energy stress by REDD1. *Mol Cell Biol.* 2005 Jul; 25 (14): 5834–45. DOI: 10.1128/MCB.25.14.5834-5845.2005.
19. Sabatini DM, Laplante M. mTOR signaling in growth control and disease. *Cell.* 2012; 149 (2): 274–93. DOI: 10.1016/j.cell.2012.03.017.
20. Semchyshyn H. Hydrogen peroxide-induced response in *E. coli* and *S. cerevisiae*: different stages of the flow of the genetic information. *Cent Eur J Biol.* 2009; 4 (2): 142–53.
21. Semchyshyn HM, Bayliak MM, Lushchak VI. In book: *Biology of Starvation in Humans and Other Organisms*, Editor: TC Merkin. 2011. p. 103–50.
22. Sharma PK, Agrawal V, Roy N. Mitochondria-mediated hormetic response in life span extension of calorie-restricted *Saccharomyces cerevisiae*. *Age (Dordr).* 2011; 33 (2): 143–54. DOI: 10.1007/s11357-010-9169-1.
23. Wei Y, Zheng XF. Sch9 partially mediates TORC1 signaling to control ribosomal RNA synthesis. *Cell Cycle.* 2009 Dec 15; 8 (24): 4085–90. DOI: 10.4161/cc.8.24.10170.
24. Xiong Y, Sheen J. Moving beyond translation: Glucose-TOR signaling in the transcriptional control of cell cycle. *Cell Cycle.* 2013; 12 (13): 1989–90. DOI: 10.4161/cc.25308.

УДК 579.222: 577.124.3: 577.24

**УЧАСТИЕ СИГНАЛЬНОГО ПУТИ TOR В РЕГУЛЯЦИИ МЕТАБОЛИЗМА  
*Saccharomyces cerevisiae* ПРИ ОГРАНИЧЕНИИ УГЛЕВОДОВ**

**Валишкевич Б. В.**

**Резюме.** Цель работы заключалась в исследовании влияния ограничения углеводов, на дрожжи *S. cerevisiae*, дефектные по разным участкам TOR-сигнального пути, при их росте в среде культивирования с глюкозой или фруктозой. **Методы.** Оценка метаболической активности и активности глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы. **Результаты.** Показано, что при ограничении углеводов (0,1% глюкоза или фруктоза в среде культивирования) метаболическая активность в целом выше, а активность глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы – ниже в мутантных клетках, в сравнении с исходным штаммом. **Выводы.** Путь TOR вовлечен в ответ на ограничение углеводов, однако этот ответ зависит от штамма и типа углевода в среде культивирования.

**Ключевые слова:** *Saccharomyces cerevisiae*, глюкоза, фруктоза, TOR-сигнальный путь, карбонильный/окислительный стресс.

UDC 579.222: 577.124.3: 577.24

**Involvement of the Tor signaling pathway in metabolism regulation  
of *Saccharomyces cerevisiae* grown under carbohydrate-limited conditions**

**Valiskhevich B. V.**

**Abstract.** The lack of nutrients and energy in the cell is tightly connected with periods of their low or high levels. This forces the switch from anabolism to catabolism and vice versa. One important protein that regulates this switch is a protein kinase TOR (target of rapamycin). TOR signaling pathway is a highly conservative controller of many functions, including the intensity of metabolism and stress resistance in a variety of organisms from yeast to humans. It is known that atypical kinase TOR is a component of a complex signaling system, which normally regulates growth and proliferation of cells.

Identification of TOR, as an integral component of PI3K/AKT pathway and existence of cross anticancer action between p53 and TOR signaling pathways demonstrate the unique role of TOR kinase during cell growth. In fact, various aspects of TOR kinase regulation are examined. As an example, TOR kinase interaction with the basic cellular signaling cascades makes it a useful target for treatment of cancer, diabetes and obesity. It is known that TOR is a nutrient sensor in the cell, which participates in the regulation of signal transduction in response to nutrients (e.g. proteins and amino acids). However, interplay between substances like carbohydrates, that are a major source of energy and carbon for cell, and TOR-signaling pathway remains poorly studied.

Metabolic activity is an indicator of intensity of redox processes in the cell. Since the intracellular redox balance depends on the total metabolic activity of cells, we have studied the metabolic activity in the presence of

low concentrations of carbohydrates. In the presence of 0.1% carbohydrates in the yeast cultivation medium, fructose-grown parental strain and single mutants demonstrated metabolic activities lower than respective glucose-grown. It can serve as a confirmation of our assumptions about pre-adaptations of fructose-grown yeast cells to carbonyl/oxidative stress. Also, in most cases this parameter was higher in mutant cells compared with the parental strain.

Glucose-6-phosphate dehydrogenase is a key enzyme of pentose phosphate pathway and plays an important role in maintaining proper intracellular pool of reduced coenzyme NADPH. Changes in the enzyme activity can be used as a potential biomarker of carbonyl/oxidative stress.

It should also be noted that in most cases cells grown in the medium with fructose had lower activity of the enzyme than those in the presence of glucose. Interestingly, the activity of glucose-6-phosphate in mutant strains was lower compared to the parental strain. That can be explained by the redirection of carbohydrates towards non-enzymatic transformations.

Thus, under starvation conditions with fructose all studied strains grew faster than those in the presence of glucose. It can be suggested that fructose as compared to glucose accelerates aging by higher metabolism intensity, generation of reactive oxygen and carbonyl species. The above suggestion is in a good agreement with the fact that the activity of G6PDH was lower in the presence of fructose, resulting in acceleration of non-enzymatic reactions.

Calorie restriction (0.1% carbohydrates in the medium) inhibits TOR signaling pathway. Metabolic activity is higher, and the activity of glucose-6-phosphate dehydrogenase is lower in the mutant cells compared with the parental strain. This suggests activating of compensatory mechanisms, including protein Snf1p/AMP, Sch9, PKA, MAP that in some way compensates the lack of TOR signaling pathway.

**Keywords:** *Saccharomyces cerevisiae*, glucose, fructose, TOR signaling pathway, carbonyl/oxidative stress.

Стаття надійшла 19.08.2017 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs02.04.161

УДК 57. 044: 612. 018 [612. 363+612. 335]

Єна М. С.

## ВПЛИВ КОМБІНАЦІЙ ПОХІДНОГО ПІРОЛУ MI-1 З ПРЕДНІЗОЛОНОМ НА МОРФО-ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН СЛІПОЇ КИШКИ ЩУРІВ ПРИ ВИРАЗКОВОМУ КОЛІТІ

Київський медичний університет

yenamaryna.7@gmail.com

Досліджено стан слизової оболонки сліпої кишки щурів за умов дії похідного піролу MI-1 у поєднанні з глюкокортикоїдним препаратом – преднізолоном при виразковому коліті. Встановлено, що дане поєднання преднізолон+MI-1 виявляє проти-запальні та протекторні властивості і може бути перспективним засобом для терапії запальних захворювань кишки.

**Ключові слова:** виразковий коліт, преднізолон, похідне малеїміду, слизова оболонка сліпої кишки.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дана робота є фрагментом науково-дослідної роботи Київського національного університету імені Тараса Шевченка «Механізми реалізації адаптаційно-компенсаторних реакцій організму за умов розвитку різних патологій», № держ. реєстрації 0111U004648.

**Вступ.** Виразковий коліт є однією із найбільш серйозних проблем сучасної гастроентерології, що обумовлено його постійною зростаючою поширеністю в усьому світі, хронічним, неухильно прогресуючим перебігом з ризиком розвитку кишкових і позакишкових ускладнень [1]. Наслідком хронічної форми виразкового коліту у більшості випадків може бути розвиток злоякісних новоутворень – коло-ректального раку [2].

Перспективним здобутком для лікування злоякісних новоутворень є таргетні препарати, що характеризуються високою протипухлинною активністю й значно меншою токсичністю, порівняно з класичними цитостатиками, а також мають проти-запальні властивості [3, 4].

До препаратів цього класу відносять похідне піролу 1-(4-Cl-бензил)-3-Cl-4-(CF<sub>3</sub>-феніламіно)-1H-пірол-2,5-діон (MI-1), що синтезоване методом *in silico* дизайну Науково-виробничим хіміко-біологічним центром Київського національного університету імені Тараса Шевченка [5], що має виражену цитостатичну дію, показану на лініях трансформованих [6] і ракових клітин [7]. Також установ-

лено, що похідне малеїміду сприяє зменшенню запалення, що супроводжує розвиток раку, та оксидативного стресу [8]. Отже, дослідження впливу похідного малеїміду на розвиток виразкового коліту є перспективним із погляду можливості застосування цієї сполуки за умов передракових станів для попередження злоякісного переродження клітин слизової оболонки товстої кишки.

Тому **метою роботи** було оцінити вплив комбінації преднізолон+MI-1 на стан слизової оболонки сліпої кишки щурів за умов виразкового коліту.

**Матеріали і методи дослідження.** Дослідження проведено відповідно до загальноприйнятих біоетичних норм гуманного поводження з лабораторними тваринами згідно з національними та міжнародними положеннями стосовно проведення експериментальних робіт («Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для дослідних і наукових цілей» (Страсбург, 1986); «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах», ухвалених Першим національним конгресом біоетики (Київ, 2001).

Експерименти проводили протягом двох тижнів на білих нелінійних щурах обох статей, які утримували на стандартному раціоні віварію. Модель виразкового коліту відтворювали 2-кратним ректальним введенням 1мл 4% розчину оцтової кислоти з інтервалом в один тиждень. MI-1 у дозі 2,7 мг/кг вводили щоденно інтрагастрально, розчиненим у соняшниковій олії, що містять 15 % ДМСО (всього 0,1 мл). Преднізолон (ПрАТ «БІОФАРМА», Україна, розчин для ін'єкції) у дозі 0,7 мг/кг [9] вводили щоденно внутрішньоочередово розведеним у фізіологічному розчині. Контрольні тварини отримували відповідні розчинники. На макроскопічному рівні оцінювали стан слизової оболонки сліпої кишки за 10-бальною шкалою згідно з Sehirli та ін. (2009) [10]. Після стандартної гістологічної обробки сегменти сліпої кишки заливали у парафін, зрізи забарвлювали гематоксилином-еозином [11]. Стан слизової оболонки на мікро- рівні оцінювали за 11-бальною шкалою згідно з Appleyard and Wallace, (1995)

[12]. Ступінь запального ураження сліпої кишки обчислювали як суму балів за мікро- і макро- пошкодженнями. Статистичну обробку експериментальних даних здійснювали методами варіаційної статистики за допомогою пакета програм SPSS 16.0 [13].

**Результати досліджень та їх обговорення.**

*Контроль.* У контрольній групі щурів обох статей слизова оболонка сліпої кишки має типову гістологічну будову, що характерна для даного виду піддослідних тварин, без ознак патологічних станів.

*Виразковий коліт.* При огляді тварин обох статей при виразковому коліті спостерігається скуповджена шерсть тварин, «мокрый хвіст», неоформлені ви породження, що є явними ознаками діареї. Крім цього, на макрорівні при виразковому коліті спостерігаються розширення слизової оболонки у тварин обох статей та спайки між петлями кишки у самок.

При гістологічному опису препаратів сліпої кишки у тварин обох статей при виразковому коліті помітно набряк та лімфо-інфільтрація слизової оболонки. Однак, у самців інфільтрація лімфоцитами мала більш ускладнений процес з появою гіперплазованої лімфоїдної тканини. Також, мало місце зміна судинного русла у самців у вигляді розширення судин. У підслизовій основі у самців спостерігалася інфільтрація лімфоцитами, яка мала поодинокий характер. У серозному шарі – лімфо-інфільтрація та набряк у самців, а також розширення кровоносних капілярів, артерій і вен дрібного калібру у тварин обох статей. Загальне пошкодження кишки за методикою [10, 12] відповідає 9,2 балам у самців, а у самок – 9,4 балам. Порівняно з контролем вірогідно зростають: мітотичний індекс у тварин обох статей, площа келихоподібних клітин та відносна кількість келихоподібних клітин у самців, висота колоноцитів у самок, а також зменшується товщина слизової оболонки та глибина крипт у тварин обох статей, у самок – ширина крипт, площа ядер колоноцитів, площа келихоподібних клітин та відносна кількість келихоподібних клітин. Зміни морфометричних показників можуть свідчити про запальний процес у слизовій оболонці, інтенсивну проліферацію клітин у тварин обох статей, збільшується кількість продукованого слизу у самців, а також у самок – незрілість (низьку функціональну активність) епітелію слизової оболонки, зменшення кількості продукованого слизу та здавлення крипт набряклою строєю.

Таким чином, гістологічні зміни разом з морфометричними показниками у тварин обох статей свідчать про розвиток виразкового коліту [14].

*Преднізолон+MI-1.* За умов дії комбінації преднізолон+MI-1 при змодельованому виразковому

коліті на макроскопічному рівні у щурів-самців пошкодження кишки не спостерігалось, а у щурів-самок помітна гіперемія та спайки між петлями кишки.

При дії преднізолон+MI-1 у щурів обох статей при гістологічному описі спостерігається лімфо-інфільтрація та набряк власної пластинки слизової оболонки, а також розростання лімфоїдної тканини. Водночас у самців помітні виражені зміни у мікроциркуляторному руслі у вигляді розширення капілярів. А також, у серозній оболонці у щурів-самців спостерігається розширення судин та потовщення їх стінок. Так, загальне пошкодження кишки за методикою [10, 12] відповідає 2,7 балам у самців, а у самок – 4,6 балам.

У порівнянні з морфометричними показниками контрольної групи вірогідно зростають: товщина слизової оболонки у тварин обох статей, та знижуються: у самок – глибина крипт, ширина крипт, площа ядер колоноцитів. Зміни морфометрії можуть свідчити про запальний процес у слизовій оболонці у тварин обох статей, а також у самок – посилення секреції слизу як адаптивної реакції і відповідно «розтягнення» слизом крипт та пригнічення функціональної активності колоноцитів.

Отриманні дані свідчать, що за умов дії преднізолон+MI-1 на тлі виразкового коліту спостерігаються пошкодження кишки у самок на макроскопічному рівні, тоді як у самців вони були відсутні. А також, на мікро- рівні у порівнянні з групою коліт пригнічує запальний процес у щурів обох статей. Порівнюючи комбінацію преднізолон+MI-1 між обома статями спостерігається зменшення запального процесу у самців, ніж у самок, що вказує на більшу схильність самок до запальних захворювань кишки та меншу чутливість до терапії протизапальними засобами

Таким чином, комбінація преднізолон+MI-1 пригнічує запальний процес та сприяє відновлення слизової оболонки сліпої кишки, тобто виявляє протизапальну та захисну дію.

**Висновки.** Комбінація MI-1 разом з протизапальним засобом – преднізолоном при застосуванні за умов коліту виявляє протизапальну та захисну дію щодо сліпої кишки у тварин обох статей, а також пригнічує запальний процес та сприяє відновленню цілісності слизової оболонки кишки.

**Перспективи подальших досліджень.** Дослідження похідного піролу MI-1 є перспективною сполукою для створення протипухлинних та протизапальних засобів на його основі, а також для попередження розвитку передпухлинних захворювань, таких як виразковий коліт.

## References

1. Kaser A, Zeissig S, Blumberg R. Inflammatory Bowel Disease. *Annu Immunol*. 2010; 28: 573–621. PMID: 20192811. PMCID: PMC4620040. DOI: 10.1146/annurev-immunol-030409-101225.
2. Ullman TA, Itzkowitz SH. Intestinal inflammation and cancer. *Gastroenterology*. 2011 May; 140 (6): 1807–16. PMID: 21530747. DOI: 10.1053/j.gastro.2011.01.057.
3. Imyanitov EN. Obshchie predstavleniya o targentnoy terapii. *Prakt onkologiya*. 2010; 11 (3): 123–30. [Russian].
4. Tsai C-J, Nussinov R. The molecular basis of targeting protein kinases in cancer therapeutics. *Seminars in Cancer Biology*. 2013; 23 (4): 235–42.
5. Patent 22204 Ukraine, АБ1К31/40. Spoluka 1,4-zamishchenykh 5-amino-1,2-dyhidropirol-3-oniv, shcho maye protyrakovu aktyvnist / Dubinina HH, Volovenko YuM; zayavnyk i vlasnyk patentu HH Dubinina, YuM Volovenko Ukraine (UA). № u200601855; zayavl. 21.02.2006; opubl. 25.04.2007. Byul № 5. [Ukrainian].
6. Nalini N, Aranganathan S, Kabalimurthy J. Chemopreventive efficacy of hesperetin (citrus flavonone) against 1,2-dimethylhydrazine-induced rat colon carcinogenesis. *Toxicol Mech Methods*. 2012; 22 (5): 397–408. PMID: 22409373. DOI: 10.3109/15376516.2012.673092.
7. Garmanchuk LV, Ribalchenko VK, Ostapchenko LI, et al. MI1 – derivative of maleimide inhibits cell cycle progression in tumor cells of epithelial origin. *Biopolymers and Cell*. 2013; 29 (1): 70–4.
8. Yena M, Kuznyetsova H, Dzyubenko N, Ribalchenko V. Vplyv pokhidnykh pirolu na slizovu obolonku tovstoy kishki shchuriv, porivnyano z hlyukokortikoidnim preparatom, za umov rozvitku eksperimentalnoho kolitu. *Naukoviy visnik Skhidnoyevropeyskoho natsionalnoho universitetu imeni Lesi Ukrainki*. 2015; 12 (313): 42-9. [Ukrainian].
9. Abdueva FM, Bychkova OYu, Bondarenko IA, i dr. *Terapevticheskaya farmakologiya*. Pod obshchey redaktsiyei NI Yabluchanskoho, VN Savchenko. Kharkov: KhNU im VN Karazina, 2011. 483 s. [Russian].
10. Ahmet Özer Şehirli, Elif Tathdede, Meral Yüksel, Şule Çetinel, Can Erzik, Berrak Yeğen, Göksel Şener. Protective effects of alfa-lipoic acid against oxidative injury in TNBS-induced colitis. *Erciyes Tip Dergisi (Erciyes Medical Journal)*. 2009; 31 (1): 015–026.
11. Horalskyi LP, Khomych VT, Kononskyi OI. *Osnovy histolohichnoi tekhniki i morfo-funktsionalni metody doslidzhen u normi ta pry patolohiyi*. Zhytomyr: Polissya, 2005. 288 s. [Ukrainian].
12. Appleyard CB, Wallace JL. Reactivation of hapten-induced colitis and its prevention by anti-inflammatory drugs. *Am J Physiol*. 1995; 269: G119–G125. PMID: 7631788.
13. Sergienko VI, Bon-dareva IB. *Matematicheskaya statistika v klinicheskikh issledovaniyakh*. M: Geotar Meditsina, 2006. 304 s. [Russian].
14. Strukov AI, Serov VV. *Patologicheskaya anatomiya: uchebnik*. 5-e izd, ster. M: Litterra, 2010. 848 s: il. [Russian].

УДК 57. 044: 612. 018 [612. 363+612. 335]

**ВЛИЯНИЕ КОМБИНАЦИЙ ПРОИЗВОДНОГО ПИРОЛА МИ-1 С ПРЕДНИЗОЛОНОМ НА МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ СЛЕПОЙ КИШКИ КРЫС ПРИ ЯЗВЕННОМ КОЛИТЕ**

**Ена М. С.**

**Резюме.** Исследовано состояние слизистой оболочки слепой кишки крыс в условиях совместного действия производного малеимида с глюкокортикоидным препаратом – преднизолоном при язвенном колите. Установлено, что данное сочетание проявляет противовоспалительное и протекторное свойства и может быть перспективным средством для терапии воспалительных заболеваний кишечника.

**Ключевые слова:** язвенный колит, преднизолон, производное малеимида, слизистая оболочка слепой кишки.

UDC 57.044:612.018[612.363+612.335]

**Influence of Pyrrole Derivatives MI-1 Combinations with Prednisolone on State Morpho-Functional Caecum of Rats with Ulcerative Colitis**

**Yena M. S.**

**Abstract.** In recent years there has been a fairly high level of digestive system precancerous, which tends to increase. This remains a topical issue in modern medicine. Often one of the causes of cancer is impaired tyrosine kinase activation processes, which regulate different stages of growth and proliferation of cells. Therefore, a promising trend in modern medicine is associated with targeted highly selective medicinal products, in particular membrane tyrosine kinase inhibitors characterized by high antitumor, anti-inflammatory activity and lower toxicity as compared with traditional cytostatics. Medicinal products in this class include maleimidepyrrole derivative (MI-1) in silico synthesized at Research and Production Biochemical Center of Taras Shevchenko National University. These products are targeted inhibitors of protein kinase, which due to the spatial structure of

the molecule interacts with the ATP-binding centre of tyrosine protein kinases and is their effective blocker. Since the cytotoxic effect of the medicinal product MI-1 has been demonstrated on the transformed line and cancer cells, it is said to be a potential compound for using in clinical practice. The aim of the study was to evaluate the effect of the combination of prednisolone + MI-1 on the caecum mucosa on rats with ulcerative colitis.

The studies were conducted on white mongrel male rats. The rats were housed under standard environmental conditions ( $23\pm 1^{\circ}\text{C}$ ,  $55\pm 5\%$  humidity and a 12-h light: 12-h dark cycle) and maintained with free access to water and a standard laboratory diet ad libitum.

The study was conducted in accordance with the generally accepted bioethical standards of humane treatment of laboratory animals, in accordance with national and international regulations on carrying out experimental tests ("European Convention for the Protection of Vertebrate Animals used for experimental and other scientific purposes" (Strasbourg, 1986), "General Ethical Principles of Animal Experiments", adopted by the First National Congress on Bioethics (Kyiv, 2001).

The model of ulcerative colitis was reproduced by 2-fold rectal administration of 1 ml of a 4% solution of acetic acid at intervals of one week. MI-1 at a dose of 2.7 mg/ kg was injected dissolved in sunflower oil containing 15% DMSO (0.1 ml in total) per os. Prednisolone (PJSC "BIOFARMA", Ukraine, solution for injection) at a dose of 0.7 mg/ kg was injected intraperitoneally in dilute physiological saline solution. Control animals received oil containing 15 % DMSO (0.1 ml in total).

The obtained data indicate that under the conditions of exposure to prednisolone + MI-1 in the background of ulcerative colitis, intestinal damage is observed in females at the macroscopic level, whereas in males they were absent. On the micro level, in comparison with the colitis group, there was a suppressed inflammation in the rats of both sexes. Comparing the combination of prednisolone + MI-1 between both sexes, there is a decrease in the inflammatory process of males, which indicates a greater tendency of females to inflammatory bowel disease and lower sensitivity to anti-inflammatory therapy.

Thus, the combination of prednisolone + MI-1 suppresses inflammation and promotes the restoration of the intestinal mucosa, that is, it exhibits anti-inflammatory and protective effects.

**Keywords:** ulcerative colitis, prednisolone, maleimadepyrrole derivative, intestinal mucosa.

Стаття надійшла 23.08.2017 р.

*Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування*

DOI: 10.26693/jmbs02.04.165

УДК 612. 821 – 056.263

Загайкан Ю. В., Спринь О. Б.

## ОСОБЛИВОСТІ СЕНСОМОТОРНОГО РЕАГУВАННЯ ТА ПОКАЗНИКІВ ПАМ'ЯТІ В УМОВАХ СЛУХОВОЇ ДЕПРИВАЦІЇ

Херсонський державний університет

Julyashechka@i.ua

Статтю присвячено проблемі впливу сенсорної депривації на психофізіологічний стан дітей. Оскільки не має цілісної картини особливостей фізичного і психічного стану дітей з проблемами слуху, метою дослідження стало вивчення особливостей сенсомоторного реагування та показників пам'яті у дітей з порушеннями слуху. Актуальність роботи полягає в необхідності отримання та аналізу нових наукових даних про специфічність впливу слухової депривації на розвиток властивостей основних нервових процесів.

**Ключові слова:** сенсорна депривація, нейродинамічні функції, аналізатор, іррадіація, сенсомоторне реагування, центральна нервова система, гальмівні подразники, сила нервових процесів, експозиція.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами і темами.** Дана робота є продовженням комплексних досліджень науково-дослідної теми кафедри біології людини та імунології факультету біології, географії та екології Херсонського державного університету: «Дослідження фізіологічних показників функціональних систем людей з особливими потребами», № державної реєстрації 0105U007479.

**Вступ.** Мільйони людей різного віку, а особливо діти, у всьому світі страждають від проблем, пов'язаних з втратою слуху. Обмежене надходження інформації при порушенні одного або декількох аналізаторів створює незвичайні умови розвитку психіки дитини [1].

Патофізіологічним обґрунтуванням впливу порушень слуху на нервово-психічний стан дитини є відомі положення І. М. Сеченова та І. П. Павлова, які вказували, що функціональний стан центральної нервової системи залежить від рівня потоку аферентації [7]. Тобто діяльність ЦНС підтримується асоціативними подразниками й разом з тим залежить від кількості усіх подразників та їх іррадіації. Перш за все, це безперервне співвідношення відомостей, що надходять із зовнішнього світу, власних програм моторних дій, уроджених або набутих в процесі навчання, а також наявної інформації, яка зберігається в пам'яті дитини як «минулий досвід» [2].

Цілеспрямовані клінічні дослідження впливу сенсорної депривації на психофізіологічний стан дітей почалися лише у другій чверті ХХ століття, але й дотепер ми не маємо змоги створити цілісну картину особливостей фізичного та психічного стану дитини з проблемами слуху.

Отже, актуальність дослідження полягає в необхідності отримання та аналізу нових наукових даних про специфічність впливу слухової депривації на розвиток сенсомоторного реагування та функцій пам'яті.

**Мета дослідження:** вивчити особливості сенсомоторного реагування та показників пам'яті дітей з порушеннями слуху.

**Матеріали і методи дослідження.** Дослідження проводилося серед учнів 2-4 класів віком від 8 до 10 років Херсонської школи-інтернат I-III ступенів Херсонської обласної ради та Херсонського навчально-виховного комплексу №48 Херсонської міської ради у кількості 25 осіб. Контрольні групи були створені з учнів 2-4 класів віком від 8 до 10 років загальноосвітньої школи №31 м. Херсона у кількості 25 осіб.

Дослідження проводилися у жовтні-грудні. Враховуючи зміни коливання розумової працездатності впродовж робочого дня та тижня, всі дослідження проводились у дні високої розумової працездатності – у вівторок-четвер з 9.00 до 13.00 години [5]. Загальний обсяг експериментального дослідження на кожного обстежуваного становив не більше 30-40 хвилин за одне обстеження.

На початку дослідження з кожним обстежуваним індивідуально проводилось ознайомлення з методиками дослідження властивостей основних нервових процесів. Застосовані апаратні методики широко апробовані й досить успішно використовуються у багатьох науково-дослідних та навчальних закладах, а також відомчих організаціях для діагностики властивостей різних психофізіологічних функцій. Вони реалізовані за допомогою комп'ютерної системи «Діагност-1М», яка була розроблена у лабораторії фізіології вищої нервової діяльності людини Інституту фізіології ім. О. О. Богомольця НАН України (м. Київ) професорами М. В. Макаренком та В. С. Лизогубом [3, 4, 6].

У даній роботі ми зупинилися на методиці визначення оцінки здатності вищих відділів центральної нервової системи забезпечувати максимально можливий для кожного обстежуваного рівень швидкодії за безпомилковим диференціюванням позитивним і гальмівних подразників з врахування швидкості, якості та кількості їх переробки, які зумовлені високогенетично детермінованими типологічними властивостями ВНД.

З метою визначення швидкості переробки зорової інформації як ймовірного показника успішності пізнавальної діяльності ми використали методику з діагностування латентних періодів різних за складністю зорово-моторних реакцій. Визначення латентних періодів зорово-моторних реакцій проводили з використанням для переробки зорових (слухових) сигналів, адресованих, в основному, до першої сигнальної системи (геометричні фігури та звуки).

Дослідження розпочинали з визначення латентного періоду простої зорово-моторної реакції (ЛП ПЗМР). Завдання полягало в якомога швидшому реагуванні обстежуваного шляхом натиснення та відпускання правою рукою правої кнопки при появі на екрані подразників у вигляді будь-якої геометричної фігури (звуків різної тональності). Обстежуваному пред'являли 30 сигналів. Час експозиції становив 0,9 с, а тривалість паузи змінювалася випадковим способом за програмою, яка закладена у програмі і не залежала від швидкості реакції обстежуваного. Після закінчення пред'явлення подразників на екрані висвічувався середній час латентного періоду ПЗМР ( $M_{\text{сер}}$ ) у мілісекундах, середньоквадратичне відхилення ( $\sigma$ ), коефіцієнт варіації (CV), помилка середньої арифметичної величини ( $m\pm$ ). Після визначення ЛП ПЗМР виявляли латентний період реакції вибору одного з трьох подразників (ЛП РВ<sub>1-3</sub>). Обстежуваному пред'являли ті ж самі сигнали, у тій же кількості, що і за умов визначення ПЗМР, але з врахуванням їх диференціювання. Крім того пропонувалося якнайшвидше натискати та відпускати праву кнопку правою рукою при появі на екрані фігури «квадрат» (звуку високої тональності) і не здійснювати ніяких дій, коли з'являлась фігура «трикутник» чи фігура «коло» (звуки низької та середньої тональності). Експозиція сигналу становила 0,9 с. У цьому випадку також автоматично обчислювались середні значення латентних періодів РВ<sub>1-3</sub> подразників та статистичні показники:  $\sigma$ , CV,  $m\pm$  та кількість помилок.

Визначення латентного періоду зорово-моторної реакції вибору двох із трьох подразників (ЛП РВ<sub>2-3</sub>) відрізнялось від попереднього тесту тим, що обстежуваному пропонували, окрім реагування правою рукою на фігуру «квадрат» (звук високої

тональності), якнайшвидше реагувати на появу фігури «коло» (звук низької тональності) шляхом натискання лівою рукою на ліву кнопку. У випадку появи на екрані фігури «трикутник» (звук середньої тональності) жодної кнопки не натискати, так як він є гальмівним. Темп і тривалість експозиції та пауза між подразниками були такими, як і в попередньому дослідженні. Середні значення латентних періодів РВ<sub>2-3</sub> також визначалися з 30 подразників. Результати обробки інформації у цьому дослідженні, як і в попередніх, виводилися на цифровий дисплей ( $M_{\text{сер}}$ ,  $\sigma$ , CV,  $m\pm$  та кількість помилок) та заносилися до протоколів.

Для визначення показника короткочасної пам'яті та зіставлення образної та вербально-логічної пам'яті використовували «Визначення запам'ятовування слів та геометричних фігур».

Визначення нейродинамічних особливостей простих та складних сенсомоторних реакцій має важливе значення для оцінки функціонального стану організму в умовах дії різних факторів зовнішнього та внутрішнього середовища.

Дослідження проведено з дотриманням основних біоетичних положень Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (від 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.

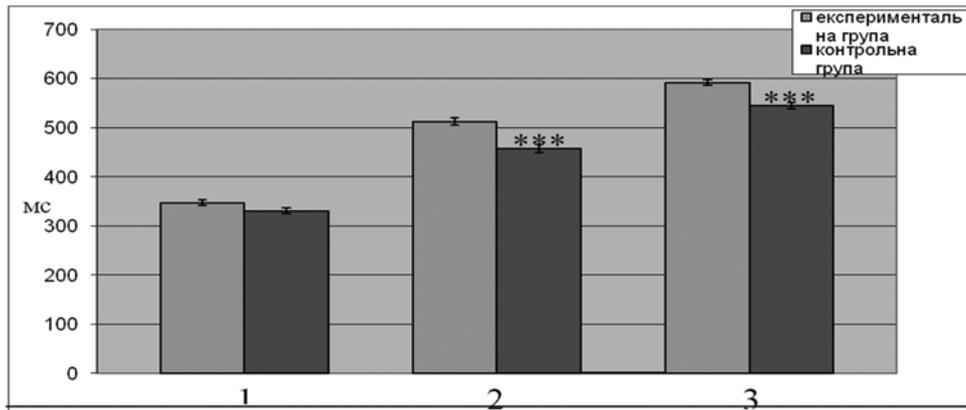
#### Результати дослідження та їх обговорення.

В табл. 1 представлено результати дослідження сенсомоторних реакцій у дітей з слуховою сенсорною депривацією та контрольної групи. Провівши статистичний аналіз отриманих даних латентних періодів різних за складністю сенсомоторних реакцій у дітей з вадами слуху та контрольної групи визначили, що в цілому рівень виявився вищим у дітей контрольної групи (табл. 1, рис. 1).

Таблиця 1 – Середньостатистичні показники сенсомоторних функцій у дітей

Показник	Група дітей з вадами слуху (n = 25)	Контрольна група (n = 25)	Достовірність (t, p)
ЛППЗМР	346,8 ± 5,7	330,7 ± 5,5	t = 2,03 p>0,05
ЛПРВ1-3	512,6 ± 7,4	457,3 ± 7,9***	t = 5,1 p<0,001
ЛПРВ2-3	591,7 ± 5,9	545,2 ± 6,5***	t = 5,3 p<0,001

**Примітка:** ЛППЗМР (мс) – латентний період простої зорово-моторної реакції; ЛПРВ1-3 (мс) – латентний період реакції вибору одного з трьох подразників; ЛПРВ2-3 (мс) – латентний період реакції вибору 2-3 подразників.



**Рис. 1.** Показники латентних періодів різних за складністю зорово-моторних реакцій у дітей: 1- ЛП ПЗМР; 2 – ЛП РВ 1-3; 3 – ЛП РВ 2-3.

**Примітка:** \*\*\* -  $p < 0,001$  – різниця достовірна відносно показника дітей з слуховою сенсорною депривацією

Виявлено, що латентні періоди простих зорово-моторних реакцій у дітей з вадами слуху статистично не відрізняються від аналогічних показників у дітей контрольної групи. Так, у групі дітей з слуховою сенсорною депривацією середньогруповий показник ЛП ПЗМР становить  $346,8 \pm 5,7$  мс, у контрольній групі порівняно дещо коротші латентні періоди –  $330,7 \pm 5,5$  мс. Середні значення ЛПРВ 1-3 у дітей із слуховою сенсорною депривацією були більш тривалими ( $p < 0,001$ ) і дорівнювали  $512,6 \pm 7,4$  мс, а для дітей контрольної групи –  $457,3 \pm 7,9$  мс. При аналізі показників ЛПРВ1-3 за допомогою t-критерію Стьюдента нами виявлено достовірні різниці у групах обстеження.

Якісний розподіл обстежуваних дітей за рівнями ЛП ПЗМР (рис. 2 А) показав, що в групі сенсорно-депривованих найбільша кількість (76%) осіб з дуже тривалим латентним періодом (середній рівень), подібна ситуація і у контрольній групі (64%). Таким чином, у групі слабкочуючих спостерігається більша, ніж у контрольній групі, кількість осіб з тривалим латентним періодом простої зорово-моторної реакції.

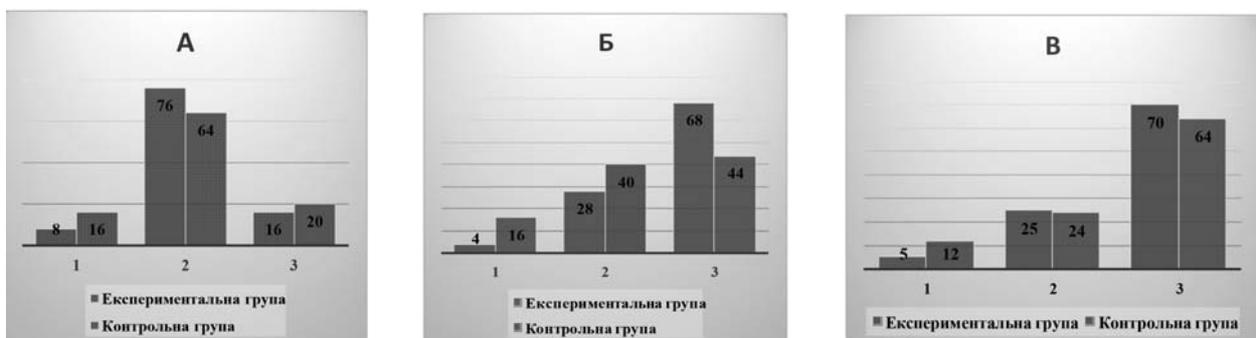
Дещо іншим виявився якісний розподіл дітей за тривалістю латентних періодів реакції вибору одного із трьох подразників (рис. 2 Б).

Високі рівні ЛПРВ 1-3 мають 4 % дітей з вадами слуху та 16% дітей, що добре чують, натомість, 68% дітей з вадами слуху та 44% дітей контрольної групи мають низькі рівні ЛПРВ 1-3. Отже, латентні періоди меншої тривалості має менша кількість молодших школярів з слуховою сенсорною депривацією, ніж їх однолітків із нормальним слухом.

Цікавим виявився розподіл рівнів ЛПРВ двох із трьох подразників у групах обстеження. Високі рівні ЛПРВ 2-3 мають 5 % дітей з вадами слуху та 12 % дітей контрольної групи (рис. 2 В).

Новизною нашої роботи було проведення і отримання результатів дослідження сенсомоторних реакцій у дітей з слуховою сенсорною депривацією та контрольної групи на звукові подразники (3 звука з різною тональністю: низький, середній та високий тон). Результати представлено у табл. 2.

Провівши статистичний аналіз отриманих даних латентних періодів різних за складністю сенсомоторних реакцій у експериментальній та



**Рис. 2.** Якісні показники ЛП ПЗМР (А), ЛП РВ 1-3 (Б), ЛП РВ 2-3 (В) у дітей; 1 – високий рівень; 2- середній рівень; 3 – низький рівень

**Таблиця 2** – Середньостатистичні показники сенсомоторних функцій у дітей на звуки

Показник	Група дітей з вадами слуху (n = 25)	Контрольна група (n = 25)	Достовірність (t, p)
ЛППЗМР	520,9 ± 6,3	367,8 ± 5,7***	t = 18,03 p<0,001
ЛПРВ1-3	484,3 ± 7,2	392,3 ± 7,6***	t = 8,8 p<0,001
ЛПРВ2-3	586,2 ± 6,5	495,9 ± 5,8***	t = 10,4 p<0,001

**Примітки:** ЛППЗМР (мс) – латентний період простої зорово-моторної реакції; ЛПРВ1-3 (мс) – латентний період реакції вибору одного з трьох подразників; ЛПРВ2-3 (мс) – латентний період реакції вибору 2-3 подразників. \*\*\* - p<0,001 – різниця достовірна відносно показника дітей з слуховою сенсорною депривацією.

контрольній групі визначили, що в цілому у дітей контрольної групи рівень виявився набагато вищим, ніж у дітей з вадами слуху (табл. 2, рис. 3).

Виявлено, що латентні періоди простих зорово-моторних реакцій у дітей з вадами слуху статистично відрізняються від показників у дітей контрольної групи. Так, у групі дітей з слуховою сенсорною депривацією середньогруповий показник ЛП ПЗМР становить 520,9±6,3 мс, у контрольній групі – значно коротші латентні періоди – 367,8±5,7 мс. Середні значення ЛПРВ 1-3 у дітей із слуховою сенсорною депривацією були більш тривалими й дорівнювали 484,3±7,2 мс, а для дітей контрольної групи – 392,3±7,6 мс (p<0,001). При аналізі показників ЛПРВ1-3 за допомогою t-критерію Стьюдента нами виявлено достовірні різниці у групах обстеження (табл. 2).

Якісний розподіл обстежуваних дітей за рівнями ЛП ПЗМР (рис. 4) показав, що в групі сенсорно-депривованих найбільша кількість (64%) осіб з дуже тривалим латентним періодом (низький тон). На відміну від експериментальної групи, у дітей контрольної не спостерігаються суттєві зміни на звукові подразники. Таким чином, у групі слабкочуючих спостерігається більша, ніж у контрольній групі,

кількість осіб з більш тривалим латентним періодом простої зорово-моторної реакції на низький тон звука.

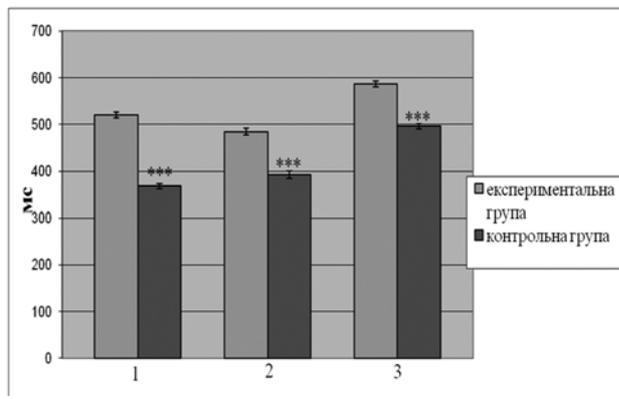
Отже, кращі показники сенсомоторних функцій на звуки встановлено у дітей контрольної групи у порівнянні з експериментальною. Це пояснюється наявними проблемами слухового апарату у дітей з вадами слуху. Крім того, також спостерігаються суттєві відмінності між показниками ЛП РВ1-3 та ЛП РВ2-3 у сенсорно-депривованих дітей на відміну від здорових. Це означає, що слабкочуючі учні краще сприймають звуки низької тональності, ніж середньої та високої.

Нами також проводилося дослідження обсягу короткочасної пам'яті. Значні відмінності ми отримали серед показників короткочасної зорової механічної пам'яті на двозначні числа між дітьми з слуховою депривацією та контрольної групи.

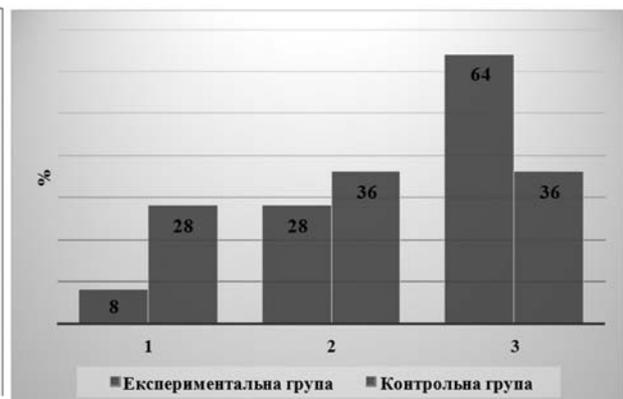
Кращий показник образної пам'яті, тобто запам'ятовування фігур виявлено в учнів контрольної групи та становив в середньому 70,6±3,9 ум.од., у дітей з слуховою сенсорною депривацією цей показник становив – 46,8±2,6 ум.од. Подібна ситуація виникла при аналізі показників запам'ятовування слів, тобто показник вербально-логічної пам'яті кращий в учнів контрольної групи – 36,8±2,5 ум.од., а у дітей з слуховою сенсорною депривацією – 20,1±2,4 ум.од. (табл. 3, рис. 5).

У дітей з вадами слуху спостерігається значна затримка словесної пам'яті, але образна пам'ять розвивається подібно з образною пам'яттю, тих дітей що добречують.

При обробці даних за t-критерієм Стьюдента статистично достовірна різниця середніх показників обсягу короткочасної пам'яті на різний пред'явлений матеріал була виявлена між середніми



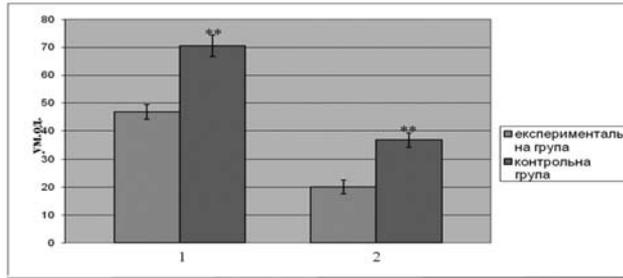
**Рис. 3.** Показники латентних періодів різних за складністю зорово-моторних реакцій у дітей на звуки: 1- ЛП ПЗМР; 2 – ЛП РВ 1-3; 3 – ЛП РВ 2-3



**Рис. 4.** Якісні показники ЛП ПЗМР у дітей на звуки: 1 – високий тон; 2- середній тон; 3 – низький тон

**Таблиця 3** – Середні показники запам'ятовування різного матеріалу в дітей молодшого шкільного віку

Матеріал	Діти з вадами слуху	Контрольна група	Достовірність (t, p)
Образна пам'ять (у.о.)	46,8±2,6	70,6±3,9	t=5,1 p<0,001
Вербально-логічна пам'ять (у.о.)	20,1±2,4	36,8±2,5	t=4,8 p<0,001



**Рис. 5.** Показники образної (1) та вербально-логічної (2) пам'яті в групах обстеження

**Примітка:** \*\*\* - p < 0,001 – різниця достовірна відносно показника дітей з слуховою сенсорною депривацією

показниками учнів контрольної групи з даними показниками дітей з слуховою сенсорною депривацією (t=4,8-5,1; p<0,001).

**Висновки.**

1. Проаналізувавши літературні джерела ми встановили, що туговухість та повну відсутність слуху можуть спричиняти різні причини, зокрема: патологічні зміни у звукопровідному та звукосприймаючому відділі органу слуху, спадковий генез, внутрішньоутробні впливи, травми й асфіксія під час пологів, фактори ендо- та екзогенно-

го патологічного впливу на орган слуху плода при відсутності спадкової патології; вплив на мозок дитини та органи слуху вірусних інфекцій, інтоксикацій та інших шкідливих агентів у ранньому періоді постнатального розвитку.

2. При вивченні сенсомоторного реагування на звукові подразники виявлено: достовірно гірші показники латентних періодів різних за складністю реакцій у групі дітей з слуховою сенсорною депривацією; у дітей експериментальної групи кращі показники сенсомоторного реагування на звукові подразники низької тональності, ніж на подразники високої тональності.
3. Встановлено, що достовірно вищими показниками функцій пам'яті характеризуються діти контрольної групи. Під час проведення методик у дітей з вадами слуху спостерігається значна затримка словесної пам'яті, але образна пам'ять розвивається подібно з образною пам'яттю, дітей контрольної групи. З віком збільшується точність пізнання й відтворення предметів.
4. Перспективи подальших досліджень. Отримані під час дослідження в подальшій роботі результати порівняння показників психофізіологічних функцій учнів з вадами слуху можуть знайти застосування при вирішенні питань у плануванні індивідуальних підходів щодо специфіки навчання даної групи дітей з врахуванням цих властивостей вчителями спеціальних закладів.

**Перспективи подальших досліджень.** Отримані під час дослідження в подальшій роботі результати порівняння показників психофізіологічних функцій учнів з вадами слуху можуть знайти застосування при вирішенні питань у плануванні індивідуальних підходів щодо специфіки навчання даної групи дітей з врахуванням цих властивостей вчителями спеціальних закладів.

**References**

1. Beteleva TG. *Nejrofiziologicheskiye mekhanizmy zritel'nogo vospriyatiya*. M: Nauka, 1983. 174 p. [Russian].
2. Ganong VF. *Medical Physiology*. [Per. z anhl. M. Hzhhotskiy, V. Shevchuk, O. Zayachkivska]. Lviv: BaK, 2002. 784 p. [Ukrainian].
3. Lyzohub VS. Syła nervovo protsesiv ta ee zvyazok z kharakterom sportyvnoyi diyalnosti. *Visnyk Cherkaskoho derzhavnogo universytetu: Aktualni problemy fiziologii*. 1998; 2: 76-81. [Ukrainian].
4. Makarenko MV, Lyzohub VS. *Metodychni vkazivky do praktykumu z diferentsialnoyi psikhofiziologii ta fiziologii vyshchoyi nervovoyi diyal'nosti lyudyny*. Cherkasy: Vertykal, 2014. 102 p. [Ukrainian].
5. Makarenko MV. *Metodyka provedennya obstezhennya ta otsinky individual'nikh nejrodinamichnikh vlastivostey vyshchoyi nervovoyi diyal'nosti lyudyny*. *Fiziol zhurn*. 1999; 45 (4): 125-31. [Ukrainian].
6. Makarenko MV, Lyzohub VS. *Ontogenez psikhofiziologichnikh funktsiy lyudini*. Cherkasi: Vertikal; 2011. 256 p. [Ukrainian].
7. Sechenov IM. *Fiziologiya nervnoy sistemy*. M: Izd-vo Akademii Nauk SSSR, 1952. 763 p. [Russian].

УДК 612. 821 – 056.263

**ОСОБЕННОСТИ СЕНСОМОТОРНОГО РЕАГИРОВАНИЯ И ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПАМЯТИ В УСЛОВИЯХ СЛУХОВОЙ ДЕПРИВАЦИИ**

**Загайкан Ю. В., Спринь А. Б.**

**Резюме.** Стаття посвящена проблеме влияния сенсорной депривации на психофизиологическое состояние детей. Поскольку не существует целостной картины особенностей физического и психического

состояния детей с проблемами слуха, целью исследования стало изучение особенностей сенсомоторного реагирования и показателей памяти у детей с нарушениями слуха. Актуальность работы заключается в необходимости получения и анализа новых научных данных о специфичности влияния слуховой депривации на развитие свойств основных нервных процессов.

**Ключевые слова:** сенсорная депривация, нейродинамические функции, анализатор, иррадиация, сенсомоторное реагирование, центральная нервная система, тормозные раздражители, сила нервных процессов, экспозиция.

UDC 612. 821 – 056.263

### **Characteristics of Sensory and Memory Response in Conditions of Auditory Deprivation**

**Zagaykan J. V., Sprin A. B.**

**Abstract.** The article deals with sensory deprivation influence on the psychophysiological state of a child. All over the world millions of people of all ages, especially children, suffer from problems associated with loss of vision or hearing. In a case of one or more analyzers disorder, limited information flow creates special conditions for the child's psyche development.

The study concerning characteristics of human sensorimotor functions is important for understanding the physiological mechanisms of the integrative activity of the brain, which has a complex dynamic organization of its various structures and it develops an individual type of behavior. Sensorimotor reactions reflect integration between neurophysiological and mental processes. They show interaction between sensory and motor components in the process of human mental activity. Sensory and kinesthetic information coming from analyzers launches the regulation, control and correction for all types of psychomotor system. It establishes the cognitive functions in the process of children's individual development. Coordination of the sensory and motor components in movement has expedient and adaptive characteristics. At the same time, it is the most important condition for optimal interaction and functioning for analyzers of the brain, which form the adequate images of the surrounding world.

Well-known principles of I. Sechenov and I. Pavlov formed the pathophysiological substantiation for the hearing impairment influence on the neuropsychic state of a child. The scientists pointed out that the functional state of the central nervous system depends on the afferentation flow level. The activity of the central nervous system is supported by associative stimuli and it depends on the number of irritants and their irradiation. Primarily, it is a continuous correlation of the information coming from the outside world, its own programs of motor activities, congenital or acquired in the learning process, as well as the available information stored in the child's memory as "past experience".

In recent decades, the researches have actively studied the impact of sensory deprivation on the psychophysiological state of children, but we still cannot create a coherent picture of the physical and mental characteristics for hearing-impaired child. Therefore, the actuality of the research lies in obtaining and evaluating new scientific data on the specificity of the sensory deprivation influence on the development of the main nervous processes properties. The analysis showed that most of the data on the problem of studying the psychophysiological parameters, as well as the properties of the main nervous processes in children with sensory deprivation, had not been studied sufficiently, it's controversial and does not indicate the deprivation influence on the functional state of a child.

Nowadays there are scientific works on psychology devoted to the research of intellectual activity. Nevertheless, the neurophysiological mechanisms underlying the higher human nervous activity in the conditions of deprivation are not sufficiently disclosed.

Today we have begun studying psychophysiological functions of pupils with sensory deprivation. In the course of the study, we made a conclusion that children with sensory deprivation got worse results in sensory-motor response to acoustic and visual stimuli. Conducting an experiment, we apprehended that hearing-impaired children have significant verbal memory impairment, but the image memory develops at the proper level. With age the accuracy of cognition and reproduction of objects increases.

**Keywords:** sensory deprivation, neural functions, analyzer, irradiation, sensory-motor response, central nervous system, brake stimulus, strength of nervous processes, exposition.

Стаття надійшла 17.07.2017 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs02.04.171

УДК 616.233-002-036.12-06-022:615.33

Івчук В. В., Левіна О. В., Ковальчук Т. А.

## МОНОКУЛЬТУРА ТА АСОЦІАЦІЇ МІКРООРГАНІЗМІВ ПРИ ХРОНІЧНОМУ ОБСТРУКТИВНОМУ ЗАХВОРЮВАННІ ЛЕГЕНЬ ПРОФЕСІЙНОЇ ЕТІОЛОГІЇ

ДУ «Український науково-дослідний інститут промислової медицини» МОЗ України,  
Кривий Ріг

ivchukv@yahoo.com

Показано, що монокультура штамів *S. aureus* зустрічається при хронічному обструктивному захворюванні легень з першою (11,7%) та другою (14,5%) стадією частіше ніж при хронічному обструктивному захворюванні легень третьої (4,2%) стадії. З'ясовано, що для хронічного обструктивного захворювання легень третьої стадії найбільш характерними були мікробні асоціації штамів золотавого стафілококу (16,7%). Перевірка чутливості до антибактеріальних препаратів показала, що штам *S. aureus* у моно- та мікст-інфекціях проявляють високу резистентність до антибіотиків групи лінкозамідів (27,8%-66,7%) та глікопептидів (25,0%-51,4%). Менша резистентність спостерігалась до антибіотиків групи хінолонів (7,7%-20,6%) і аміноглікозидів (7,1%-19,0%).

**Ключові слова:** хронічне обструктивне захворювання легень, монокультура, мікробна асоціація, резистентність, антибіотики.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Роботу виконано згідно з планом науково-дослідної роботи ДУ «Український науково-дослідний інститут промислової медицини» у рамках держбюджетної теми: «Розробка сучасних науково обґрунтованих методів діагностики, лікування та профілактики пневмоконіозу у поєднанні з хронічним обструктивним захворюванням легень у працівників гірничорудної промисловості України», № державної реєстрації 0114U002695.

**Вступ.** Хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) належить до провідних причин зростання захворюваності і смертності дорослого населення в усьому світі. Це захворювання займає третє місце серед причин смерті після серцево-судинних захворювань і інсультів у світі [3, 9]. Розвиток загострень є характерною рисою перебігу ХОЗЛ. Однією з основних причин загострення ХОЗЛ може бути мікробна інфекція, яка, за даними наукової літератури, зумовлює близько 80% випадків усіх загострень [7]. Домінуючими мікрооргані-

мами при бактеріологічному дослідженні зразків мокротиння у хворих с загостренням ХОЗЛ і найбільш ймовірними збудниками є *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* і *Moraxella catarrhalis* [6]. Однак, разом зі зростанням тяжкості захворювання, збільшується і частота виявлення таких збудників, як представники родин *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas spp*, *Streptococcus spp*, *Staphylococcus spp* [1]. З огляду на те, що традиційна терапія загострень ХОЗЛ включає в себе застосування разом з бронхолітиками, глюкокортикоїдних препаратів і антибіотиків, істотно збільшується ризик приєднання кандидозної інфекції [14].

Основою адекватного етіопатогенетичного лікування бактеріальних інфекцій є раціональна антибіотикотерапія. Вибір антимікробної терапії ґрунтується на виявленні збудника і визначенні його антибактеріальної чутливості [5]. Протягом останніх років у всьому світі спостерігається стрімке зростання резистентності респіраторних збудників до антибактеріальних препаратів [10]. Інфекції, викликані резистентними штамми, частіше вимагають госпіталізації і збільшують тривалість перебування в стаціонарі, погіршують прогноз для пацієнта [2].

Незважаючи на широке коло публікацій присвячених обструктивній хворобі легень, питання щодо визначення впливу мікробних асоціацій на загострення ХОЗЛ професійної етіології залишається недостатньо вивченим. Не визначеними залишаються склад та антибіотикорезистентність асоціацій мікробіоти хворих на ХОЗЛ різної тяжкості.

**Мета дослідження.** Визначити частоту виявлення штамів *S. aureus* в монокультурі та мікробних асоціаціях і встановити їх чутливість до антибактеріальних препаратів при ХОЗЛ професійної етіології.

**Об'єкт і методи дослідження.** Був проведений аналіз 363 протоколів мікробіологічного дослідження мокротиння хворих на ХОЗЛ: з першою (ХОЗЛ 1) – 180, другою (ХОЗЛ 2) – 159 і третьою

Таблиця – Структура мікроорганізмів виділених з мокротиння хворих на ХОЗЛ професійної етіології

Монокультура/ Мікробна асоціація	ХОЗЛ 1		ХОЗЛ 2		ХОЗЛ 3	
	Абс. число	Питома вага, %	Абс. число	Питома вага, %	Абс. число	Питома вага, %
<i>S. aureus</i>	21,1	11,7	23,1	14,5	1,0	4,2
<i>S. aureus</i> + БГКП	13,0	7,2	13,0	8,2	0,0	0,0
<i>S. aureus</i> + <i>Candida spp</i>	18,0	10,0	14,0	8,8	4,0	16,7
<i>S. aureus</i> + БГКП + <i>Candida spp</i>	7,0	3,9	10,0	6,3	3,0	12,5
Всього	180		159		24	

(ХОЗЛ 3) – 24 стадіями хвороби із зазначенням у діагнозі основних клінічних симптомів [4].

Матеріалом для бактеріологічного дослідження слугувало спонтанно експектороване мокротиння. Зразки збиралися в стерильні чашки і направлялись в мікробіологічну лабораторію протягом 1 год після їх отримання. Мокротиння було пофарбовано за Грамом, після чого під малим збільшенням проводився підрахунок епітеліальних клітин і лейкоцитів. Тільки зразки мокротиння, які задовольняли критерії Murrey-Washington: < 10 епітеліальних клітин і > 25 лейкоцитів в полі зору (x 100), досліджували культуральним методом [12]. Матеріал висівали на тверді живильні середовища (кров'яний агар, середовище Ендо, шоколадний агар, середовище Сабуро) і культивували протягом 18-24 год при температурі 37 °С. Серед виділених мікроорганізмів розглядалися лише потенційні бактеріальні збудники [8]. Діагностично значимою вважали концентрацію колонієутворюючих одиниць (КУО) > 10<sup>6</sup> / мл [11]. Чутливість ізолятів до антибактеріальних препаратів визначали дискдифузійним методом згідно з рекомендаціями NCCLS [13]. Статистичну обробку результатів проводили за допомогою стандартного пакету програм Microsoft Office.

**Результати досліджень та їх обговорення.**

Результати власних досліджень свідчать, що монокультура золотавого стафілококу мала найбільшу питому вагу у хворих з першою (11,7%) та другою

(14,5%) стадіями обструктивного захворювання (табл.).

Меншу частоту виявлення монокультур *S. aureus* (4,2%) було встановлено при третій стадії хвороби. Мікробні асоціації, утворені штамми *S. aureus* і БГКП, зустрічались в 7,2% при першій та 8,2% випадків при другій стадії ХОЗЛ. Потрібно відмітити і те, що таке поєднання мікроорганізмів взагалі не було характерним для ХОЗЛ третьої стадії.

Найбільший відсоток (16,7%) виявлення штамів *S. aureus* у поєднанні з грибами роду *Candida* зустрічався при третій стадії ХОЗЛ. Для хворих з першою та другою стадіями обструкції легень їх питома вага була дещо меншою – 10,0% та 8,8% відповідно.

Також була характерною асоціація *S. aureus*, БГКП та грибів роду *Candida*, її питома вага склала 12,5% для хворих на ХОЗЛ третьої стадії. В меншій мірі таке поєднання мікроорганізмів спостерігалось у хворих на ХОЗЛ з першою (3,9%) та другою (6,3%) стадіями захворювання.

Аналіз отриманих експериментальних даних, щодо чутливості монокультур штамів *S. aureus* до антибактеріальних препаратів, показав, що вони мають найбільшу резистентність до лінкозамідів (рис.).

Було виділено 50,0% резистентних штамів золотавого стафілококу у хворих з третьою, 40,0% з першою та 27,8% з другою стадією обструктивної хвороби. Помірна резистентність проявлялась до глікопептидів. При перебігу ХОЗЛ першої стадії виділено 30,8%, ХОЗЛ другої – 26,3% і ХОЗЛ третьої – 25,0% помірнорезистентних штамів мікроорганізмів. Бета-лактами також характеризувалися незначною антибактеріальною активністю. Резистентність штамів *S. aureus* для другої і третьої стадії ХОЗЛ складала 25,0%, для ХОЗЛ першої стадії – 20,8%. Для антибіотиків групи аміноглікозидів резистентність штамів *S. aureus* складала 7,1% для хворих першої, 19,0% – для другої і 14,4% – для третьої стадії ХОЗЛ. Резистентність до хінолонів найменше проявлялась для хворих з третьою стадією ХОЗЛ – 7,7%, з першою стадією було виділено 19,3% та другою – 20,6%.

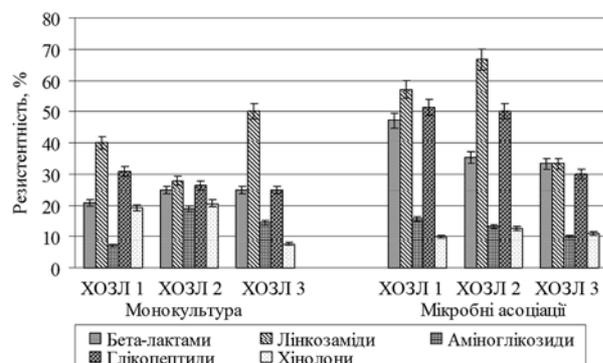


Рис. Резистентність мікроорганізмів виділених з мокротиння хворих на ХОЗЛ професійної етіології до основних груп антибіотиків

Відносно мікст-інфекцій, висока резистентність штамів *S. aureus* проявлялась до антибіотиків групи лінкозамідів при ХОЗЛ з другою 66,7% і першою 57,1% стадіями. Штами *S. aureus* за третьої стадії ХОЗЛ характеризувалися помірною резистентністю до лінкозамідів (33,3%),  $\beta$ -лактамів (33,3%) і глікопептидів (30,0%). У хворих на ХОЗЛ першої та другої стадії глікопептиди проявляли помірну антимікробну дію – 51,4% та 50,0% відповідно. Значна резистентність штамів *S. aureus* відзначалась до  $\beta$ -лактамів з першою (47,1%) і другою (35,3%) стадіями ХОЗЛ. До антибіотиків групи хінолонів виявлена не значна резистентність для хворих ХОЗЛ першої (10,0%), другої (12,7%) і третьої (11,1%) стадії. Антибіотики групи аміноглікозидів проявляли до штамів *S. aureus* також не значну резистентність: виділено відносно першої – 15,6%, другої – 13,3% і третьої – 10,0% стадії хворих на ХОЗЛ.

**Висновки.** Проведені бактеріологічні дослідження дають можливість прийти до висновку, що монокультура штамів *S. aureus* зустрічається при ХОЗЛ з першою та другою стадією частіше ніж при

ХОЗЛ третьої стадії. Для ХОЗЛ третьої стадії найбільш характерними є мікробні асоціації штамів *S. aureus*.

Щодо результатів перевірки чутливості до антибактеріальних препаратів було з'ясовано, що штами *S. aureus* у моно- та мікст-інфекціях проявляють високу резистентність до антибіотиків групи лінкозамідів та глікопептидів. Менша резистентність спостерігалась до антибіотиків групи хінолонів і аміноглікозидів.

**Перспективи подальших досліджень.** Різні інфекційні агенти можуть сприяти загостренню та прогресуванню обструктивного захворювання легень професійної етіології. Для них характерна виражена здатність до персистенції на слизових оболонках респіраторного тракту. Виявлення таких мікроорганізмів та дослідження їх властивостей, які сприяють адгезії, інвазії та персистенції на слизових оболонках дихальних шляхів, може розширити уявлення про перебіг запального процесу та допомогти у проведенні адекватної терапії загострень хронічного обструктивного захворювання легень.

## References

1. Avdeyev SN. Sovremennyye podkhody k antibakterial'noy terapii obostreniy khronicheskoy obstruktivnoy bolezni legkikh. *Pulmonologiya*. 2012; 3: 109-14. [Russian].
2. Dvoretzkiy LI. Antibakterialnaya terapiya infektsionnykh obostreniy KHOBL: mesto levofloksatsina. *Sonsilium medicum*. 2014; 16 (11): 5-12. [Russian].
3. Leshchenko IV, Baranova II. Khronicheskaya obstruktivnaya bolezni legkikh: problemne voprosy klinicheskoy epidemiologii, faktorov riska i bazistoy terapii. *Consilium Medicum*. 2016; 11: 8-18. [Russian].
4. *Nakaz MOZ Ukrainy № 555 vid 27.06.2013 r.* «Pro zatverdzhennya ta vprovadzhennya medyko-tekhnolohichnykh dokumentiv zi standartyzatsiyi medychnoyi dopomohy pry khronichnomu obstruktivnomu zakhvoryuvanni lehen». Kyiv; 2013. 146 s. [Ukrainian].
5. Tets HV. Vybory antybyotykov pry smeshannykh ynfektsiyakh u patsyentov s khronicheskoy obstruktivnoy boleznyu lehkikh. *Praktycheskaya pulmonologiya*. 2015; 4: 21-8. [Russian].
6. Fedosenko SV, Ohorodova LM, Karnashkyna MA, Kulykov ES, Deev YA, Kyrillova NA. Rol soobshchestva mykroorganizmiv dykhatelnykh putey v patogeneze khronicheskoy obstruktivnoy bolezni lehkikh. *Byulleten sybyrskoy medytsyny*. 2014; 13 (1): 153-60. [Russian].
7. Chulovska UB, Tolokh OS. Pravylni rishennya antybakterialnoyi terapiyi zahostren khronichnoho obstruktivnoho zakhvoryuvannya lehen. *Ukrayinskyi pulmonolohichnyi zhurnal*. 2011; 2: 55-9. [Ukrainian].
8. Cabello H, Torres A, Celis R, El-Ebiary M, Puig de la Bellacasa J, Xaubet A, González J, Agustí C, Soler N. Bacterial colonization of distal airways in healthy subjects and chronic lung disease: a bronchoscopic study. *Eur Respir J*. 1997; 10: 1137-44. PMID: 9163659.
9. Lange P. Chronic obstructive pulmonary disease. *Ugeskr Laeger*. 2013; 175 (16): 1105-8. PMID: 23651748. [Danish].
10. Miravittles M, Anzueto A. Antibiotics for acute and chronic respiratory infection in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2013; 188 (9): 1052-7. PMID: 23924286. <https://doi.org/10.1164/rccm.201302-0289PP>.
11. Miravittles M, Espinosa C, Fernandez-Laso E, Martos JA, Maldonado JA, Gallego M. Relationship between bacterial flora in sputum and functional impairment in patients with acute exacerbations of COPD. Study Group of Bacterial Infection in COPD. *Chest*. 1999; 116: 40-6. PMID: 10424501.
12. Murray PR, Washington JA. Microscopic and bacteriologic analysis of expectorated sputum. *Mayo Clin Proc*. 1975; 50: 339-44. PMID: 1127999.
13. National Committee for Clinical Laboratory Standards. *Performance standards for antimicrobial susceptibility testing*. Philadelphia, PA: NCCLS. 1997; 1: 57-100.
14. Serisier DJ. Risks of population antimicrobial resistance associated with chronic macrolide use for inflammatory airway diseases. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2013; 1 (3): 262-74. PMID: 24429132. DOI: 10.1016/S2213-2600(13)70038-9.

УДК 616.233-002-036.12-06-022: 615.33

**МОНОКУЛЬТУРА И АССОЦИАЦИИ МИКРООРГАНИЗМОВ  
ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ  
ЭТИОЛОГИИ**

*Ивчук В. В., Левина Е. В., Ковальчук Т. А.*

**Резюме.** Показано, что монокультура штаммов *S. aureus* встречается при хроническом обструктивном заболевании легких с первой (11,7%) и второй (14,5%) стадией чаще, чем при хроническом обструктивном заболевании легких третьей (4,2%) стадии. Установлено, что для хронического обструктивного заболевания легких третьей стадии наиболее характерными были микробные ассоциации штаммов золотистого стафилококка (16,7%). Проверка чувствительности к антибактериальным препаратам показала, что штаммы *S. aureus* в моно- и микст-инфекциях проявляют высокую резистентность к антибиотикам группы линкозамидов (27,8%-66,7%) и гликопептидов (25,0%-51,4%). Меньшая резистентность наблюдалась к антибиотикам группы хинолонов (7,7%-20,6%) и аминогликозидов (7,1%-19,0%).

**Ключевые слова:** хроническое обструктивное заболевание легких, монокультура, микробная ассоциация, резистентность, антибиотики.

UDC 616.233-002-036.12-06-022: 615.33

**Monoculture and Microorganisms' Associations  
at Chronic Obstructive Disease of Lungs in Professional Etiology**

*Ivchuk V. V., Levina E. V., Kovalchuk T. A.*

**Abstract.** The chronic obstructive disease of lungs (COPD) is one of the leading reasons of morbidity and death rates increase of adult population in the whole world. One of the main reasons of intensifying of COPD can be a microbiosis that predetermines approximately 80% cases of all intensifying.

**Aim.** The purpose of the article is to define the exposure frequency of *S. aureus* stamms in monoculture and microbial associations and to set their sensitiveness to antibacterial preparations at COPD of professional etiology.

**Materials and methods.** The analysis of 363 protocols of microbiological research of sputum of patients on COPD was conducted: from the first – 180, second – 159 and third – by 24 stages of illness with pointing in the diagnosis of basic clinical symptoms. Material for a bacteriologic examination served as spontaneously distinguished sputum.

**Results.** Research' results testify that yellow-green monoculture to the staphylococcus had most specific gravity for patients with the first (11,7%) and second (14,5%) stages of obstructive disease. Most percent (16,7%) of exposure of *S. aureus* stamms in combination with the mushrooms of *Candida* sort met at the third stage of COPD. Also an association of *S. aureus* was characteristic, coliforms and mushrooms of *Candida* sort, her specific gravity laid down 12,5% for patients on COPD of the third stage.

Analysis of the obtained experimental data, in relation to the sensitiveness of monocultures of *S. aureus* stamms to antibacterial preparations, showed that they were most resistant to lincosamides. It was distinguished 50,0% of firmness resistant yellow-green to the staphylococcus for patients with the third, 40,0% from the first and 27,8% with the second stage of obstructive illness. Moderate resistant showed up to the glycopeptides. At motion of COPD of the first stage it is distinguished 30,8%, COPD second – 26,3% and COPD third – 25,0% of moderately resistant stamms of microorganisms. In relation to mixed infections, high of resistant of *S. aureus* showed up to the antibiotics of lincosamides group at COPD with second 66,7% and by the first 57,1% stages. To the antibiotics of quinolones group not considerable resistant is educed for the patients of COPD of the first (10,0%), second (12,7%) and third (11,1%) stage.

**Conclusions.** Monoculture of *S. aureus* stamms exists at COPD with the first and second stage more often, than at COPD of the third stage. For COPD of the third stage most characteristic are microbial associations of *S. aureus* stamms. *S. aureus* stamms of in mono- and mixed infections show high resistant to the antibiotics of lincosamides group and glycopeptides. Less resistance was observed to the antibiotics of quinolones group and aminoglycosides.

**Keywords:** chronic obstructive disease of lungs, monoculture, microbial association, resistance, antibiotics.

Стаття надійшла 16.08.2017 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs02.04.175  
УДК 618.33-007-053.1: 575.167

Лановенко О. Г.

## ДИНАМІКА ПОШИРЕНOSTІ ВРОДЖЕНИХ ВАД РОЗВИТКУ В РЕГІОНАХ УКРАЇНИ ТА ЇХ СТРУКТУРА В ХЕРСОНСЬКІЙ ОБЛАСТІ

Херсонський державний університет

elenalanovenko@mail.ru

Між окремими регіонами та областями України існують відмінності за загальною частотою вроджених вад серед новонароджених і викиднів, особливо в західному та східному регіонах, де показник поширеності ВВР опинився суттєво вищим (відповідно  $32,56 \pm 0,09\%$  і  $31,3 \pm 0,07\%$ ) за середній показник в Україні ( $26,83 \pm 0,08\%$ ).

На фоні стрімкого зростання поширеності вроджених вад серед новонароджених у Херсонській області – з  $22,29\%$  в 2002-2006 роках до  $40,09\%$  в 2007-2011 роках – окремі райони області демонструють суттєво нижчі ( $10,55-16,59\%$ ) або суттєво вищі показники ( $32,36-41,5\%$ ) в середньому за 10-річний період порівняно з середнім обласним рівнем ( $31,19\%$ ). Такі відмінності в частоті вроджених вад в окремих регіонах України та в межах одного регіону між популяціями можуть служити свідченням переважаючої генетико-демографічної умовленості ВВР серед причин їх поширеності. У структурі вроджених вад розвитку серед новонароджених у Херсонській області провідні місця займають вади системи кровообігу ( $28,5\%$ ), вади кістково-м'язової системи ( $26,05\%$ ), вади сечостатевої системи ( $15,25\%$ ) та системи травлення ( $12,7\%$ ). Показники частоти та структури аномалій розвитку вродженої етіології можуть служити не тільки популяційними маркерами генетичного тягаря, але й показниками ступеню відмінності історично сформованих генофондів.

**Ключові слова:** вроджені вади розвитку, моніторинг, популяція, генофонд.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дослідження проводиться в рамках вузівської науково-дослідної роботи «Спрямованість генетико-демографічних процесів в умовах депопуляції півдня України», № державної реєстрації 112U004273.

**Вступ.** Вроджені вади розвитку (ВВР) у дітей є серйозною медичною та соціальною проблемою, оскільки займають одне з перших місць серед при-

чин дитячої захворюваності, інвалідності та смертності, складаючи суттєву частину генетичного тягаря [1]. Більшість ВВР розвиваються на фоні поломок хромосомного апарату, ембріональних дисплазій, імунodefіцитних станів, обумовлених внутрішньоутробним впливом на плід інфекцій і шкідливих факторів зовнішнього середовища [4]. За нашими даними, в Херсонській області загальна частота ВВР серед новонароджених в середньому за роками дослідження (2002-2012 рр.) прямо корелює з частотою «модельних» вад ( $r = 0,69$ ,  $p < 0,05$ ), що свідчить про те, що зростання поширеності ВВР у регіоні переважно обумовлене зростанням частоти вад строгого обліку, які мають суттєву спадкову компоненту [2].

Серед профілактичних програм, спрямованих на зниження частоти ВВР у дітей, значне місце посідає система моніторингу поширеності вроджених вад, спрямована на виявлення змін в їх популяційних частотах, яка проводиться нині в більшості країн світу та базується на обліку хворих дітей з ВВР [6-7]. У Херсонській області донині залишаються невизначеними динаміка популяційної частоти та структура вроджених вад розвитку немовлят, особливості впливу зміни генетико-демографічних параметрів популяцій на динаміку поширеності вроджених вад. Актуальність цієї проблеми значно збільшується на фоні зростання комплексу екологічних і генетико-демографічних факторів, здатних впливати на генофонд популяцій людини та діяти на плід, порушуючи його розвиток і призводячи до формування аномалій розвитку. Об'єктивною реальністю є існування міжпопуляційних відмінностей у генетичному складі груп населення внаслідок різниці у статеві-віковій і національній структурі, шлюбних відносинах, міграційних процесах [5].

У цьому зв'язку **мета дослідження** – проаналізувати динаміку поширеності вроджених вад розвитку серед новонароджених дітей і викиднів у регіонах України за період 2002-2011 роки; визначити

**Таблиця 1** – Поширеність ВВР серед живо- та мертвонароджених, викиднів в областях України (2002-2011 роки, ‰)

Регіон	Роки		
	2002-2006	2007-2011	2002-2011
<b>Північний регіон України</b>			
Київська	29,22 ± 0,12	20,01 ± 0,09	23,99 ± 0,07
Київ	20,50 ± 0,10	8,85 ± 0,06	14,17 ± 0,06
Житомирська	23,34 ± 0,10	23,76 ± 0,10	23,57 ± 0,07
Чернігівська	27,28 ± 0,11	27,57 ± 0,10	27,44 ± 0,08
Сумська	27,99 ± 0,11	27,43 ± 0,10	27,69 ± 0,08
<b>Середнє значення</b>	<b>25,67 ± 0,11</b>	<b>21,52 ± 0,09</b>	<b>23,37 ± 0,07</b>
<b>Центральний регіон України</b>			
Винницька	31,64 ± 0,12	22,93 ± 0,09	26,96 ± 0,08
Черкаська	29,74 ± 0,12	26,10 ± 0,10	27,80 ± 0,08
Кіровоградська	22,83 ± 0,10	16,03 ± 0,08	19,22 ± 0,06
Полтавська	37,06 ± 0,13	33,07 ± 0,11	34,91 ± 0,09
Дніпропетровська	21,62 ± 0,10	21,36 ± 0,09	21,48 ± 0,07
<b>Середнє значення</b>	<b>28,58 ± 0,11</b>	<b>23,90 ± 0,09</b>	<b>26,07 ± 0,08</b>
<b>Західний регіон України</b>			
Волинська	41,33 ± 0,14	35,80 ± 0,12	38,32 ± 0,09
Івано-Франківська	27,44 ± 0,11	27,14 ± 0,10	27,28 ± 0,08
Львівська	37,34 ± 0,13	26,45 ± 0,10	31,59 ± 0,09
Рівненська	42,82 ± 0,14	39,22 ± 0,12	40,83 ± 0,09
Тернопільська	32,81 ± 0,12	25,84 ± 0,10	29,16 ± 0,10
Закарпатська	19,07 ± 0,09	19,19 ± 0,09	19,13 ± 0,06
Хмельницька	35,09 ± 0,13	38,23 ± 0,12	36,79 ± 0,09
Чернівецька	35,15 ± 0,13	39,28 ± 0,12	37,34 ± 0,09
<b>Середнє значення</b>	<b>33,88 ± 0,12</b>	<b>31,39 ± 0,11</b>	<b>32,56 ± 0,09</b>
<b>Східний регіон України</b>			
Луганська	25,14 ± 0,11	25,22 ± 0,10	25,19 ± 0,07
Харківська	60,93 ± 0,16	36,04 ± 0,12	47,39 ± 0,10
Донецька	22,60 ± 0,10	20,23 ± 0,09	21,31 ± 0,07
<b>Середнє значення</b>	<b>36,22 ± 0,16</b>	<b>27,16 ± 0,10</b>	<b>31,30 ± 0,07</b>
<b>Південний регіон України</b>			
АР Крим	25,91 ± 0,11	26,30 ± 0,10	26,13 ± 0,07
Севастополь	30,82 ± 0,12	27,35 ± 0,10	28,95 ± 0,08
Миколаївська	14,30 ± 0,08	19,59 ± 0,08	17,19 ± 0,06
Одеська	22,77 ± 0,10	21,23 ± 0,09	21,93 ± 0,07
Херсонська	32,26 ± 0,12	42,20 ± 0,13	37,57 ± 0,09
Запорізька	15,89 ± 0,09	14,61 ± 0,08	15,20 ± 0,06
<b>Середнє значення</b>	<b>23,66 ± 0,10</b>	<b>25,21 ± 0,10</b>	<b>24,50 ± 0,07</b>
<b>Україна в цілому</b>	<b>28,95 ± 0,12</b>	<b>25,03 ± 0,10</b>	<b>26,83 ± 0,08</b>

структуру та динаміку популяційної частоти ВВР серед немовлят у районах Херсонської області та в місті Херсоні за аналогічний період.

**Об'єкт і методи дослідження.** Інформаційною основою дослідження є періодичні наукові вітчизняні та закордонні видання, дані медико-генетичних щорічних звітів. Об'єктом дослідження є міські та сільські популяції постійного населення Херсонської області. На основі даних херсонського обласного медико-статистичного реєстру про загальну кількість новонароджених дітей нами проаналізована динаміка поширеності ВВР у районах області за період 2002-2011 р. За цей період в області зареєстровано 132 326 пологів. Всього виявлено 39-93 випадків народження дітей з різними вадами розвитку (3,0%), з яких 783 віднесені до групи "модельних" ВВР.

Дослідження проведено з дотриманням основних біоетичних положень Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (від 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.

Статистичну обробку даних проводили з використанням програмного пакету Microsoft Excel 2007.

**Результати дослідження та їх обговорення.** Динаміка частот ВВР серед новонароджених в областях України, наведених в роботі О.І. Тимченко та ін. [3], проаналізована нами за регіональним принципом (табл. 1). За даними табл. 1, в Україні спостерігається стабілізація показника поширеності ВВР на певному рівні та навіть констатується деяке його зниження в усіх регіонах, окрім південного. Але між окремими регіонами та областями України існують суттєві відмінності за загальною частотою вроджених вад серед новонароджених і викиднів.

Цей показник у середньому за період 2002-2011 роки був нижчим в північних і південних регіонах України (відповідно 23,37±0,07‰ та 24,50±0,07‰), а в центральних областях (26,07±0,08‰) він суттєво не відрізнявся від загальноукраїнського рівня (26,83±0,08‰). Але в західному та східному регіонах показник поширеності ВВР опинився суттєво вищим (відповідно

32,56±0,09% і 31,3±0,07%) за середній показник в Україні. Такі суттєві відмінності частоти вроджених вад у цих регіонах можуть служити свідченням переважаючої генетико-демографічної обумовленості ВВР серед причин їх поширеності.

Серед усіх областей України тільки в чотирьох з них – Хмельницькій, Чернівецькій, Миколаївській і Херсонській – частота вроджених вад серед новонароджених і викиднів збільшилася за період 2007-2011 роки (табл. 1). Особливе занепокоєння викликає стрімке зростання поширеності ВВР серед новонароджених і викиднів у Херсонській області – з 32,26 ± 0,12% в 2002-2006 роках до 42,20 ± 0,13% в 2007-2011 роках (табл. 1).

На основі первинних даних Херсонського обласного медико-статистичного реєстру про загальну кількість новонароджених дітей з ВВР нами проаналізована динаміка поширеності цього показника в міських і сільських популяціях Херсонської області за той самий період (2002-2011 роки) (табл. 2).

За даними табл. 2, в районних популяціях Херсонської області спостерігається незначне збільшення поширеності вроджених вад новонароджених (з 21,44±6,4% до 27,63±4,2%) та статистично суттєве – в обласному центрі (з 23,14±4,4% до 52,54±22,0%), причому діапазон варіювання цієї ознаки значно збільшується при підвищенні середньорічного показника частоти як в міських, так і в сільських популяціях. Характеризуючи поширеність вроджених вад новонароджених у сільських популяціях Херсонщини, слід відмітити райони, в яких протягом всього зазначеного періоду спостерігалось збільшення їх частоти: Білозерський (з 24,54% у 2002 р. до 58,46% в 2011 р.), Високопільський (з 22,9 % у 2002 р. до 37,5% у 2011 р.), Голопристанський (з 17,46% у 2002 р. до 50,88 % у 2011 р.), Чаплинський (з 15,36% у 2002 р. до 45,38% у 2011 р.).

Крім того, частота ВВР за роки дослідження суттєво перевищувала середні районні показники (24,54±±4,3%) в Білозерському (41,5%), Бериславському (43,55%), Високопільському (30,24%), Голопристанському (34,17%), Скадовському (32,36%), Цюрупинському (32,56%), Чаплинському районах (30,3%). Суттєво нижчим цей показник був протягом 2002-2011 років у Великолепетиському, Верхньорогачицькому, Генічеському,

Горностаївському, Нижньосірогозьському, Нововоронцовському районах (10,55- 16,59%).

Аналіз динаміки поширеності ВВР новонароджених у місті Херсоні показав статистично суттєве збільшення їх частоти (з 23,14% у 2002 р. до 52,54% у 2011 р.). У середньому за період 2002-2011 роки поширеність вад в обласному центрі (37,85±11,3%) перевищила цей показник в середньому по області (31,19 ± 8,4%).

Аналізуючи структуру вроджених вад розвитку немовлят за період досліджень, нами з'ясовано, що на першому місці за частотою ураження знаходиться система кровообігу (28,5%), на другому - кістково-м'язова система (26,05%), далі - сечостатева (15,25%) та система травлення (12,7%); щелепно-лицеві вади (переважно вовча паща, заяча губа - 4,25%), нервова система (3,0%). Серед хромосомних порушень найпоширенішою є хвороба Дауна (3,35%). Частка інших множинних вад розвитку у загальній структурі ВВР складає 2,25%. Серед усіх нозологічних груп вад розвитку порівняно швидко та статистично суттєво відбулося зростання вад системи кровообігу (з 23,7% за період 2000-2005 рр. до 33,3% за період 2006-2011 рр.). Незначне зниження частоти характерне для

**Таблиця 2** – Поширеність ВВР серед новонароджених у Херсонській області (2002-2011 роки, %)

Райони області	роки		
	2002-2006	2007-2011	2002-2011
Білозерський	24,54 ± 8,5	58,46 ± 12,2	41,50±10,4
Бериславський	54,92 ± 14,7	32,18 ± 10,8	43,55±13,2
Великоолександрівський	28,90 ±15,8	20,40 ± 18,1	24,65 ± 9,7
Великолепетиський	8,18 ± 4,6	24,38 ± 14,5	16,28 ± 7,7
Верхньорогачицький	8,16 ± 6,7	12,94 ± 10,8	10,55 ± 5,9
Високопільський	22,94 ± 12,4	37,54 ± 19,1	30,24±10,3
Генічеський	24,30 ± 11,6	8,88 ± 4,1	16,59 ± 7,7
Голопристанський	17,46 ± 6,4	50,88± 19,0	34,17±17,0
Горностаївський	10,24 ± 7,5	18,10 ± 12,5	14,17 ± 7,8
Іванівський	17,76 ± 8,1	23,04 ± 11,5	20,40±11,3
Каланчацький	23,06 ± 18,0	21,56 ± 14,3	22,31 ± 8,9
Каховський і місто Нова Каховка	26,24 ± 10,4	26,96 ± 6,1	26,60 ± 4,6
Нижньосірогозький	7,54 ± 3,2	18,24 ± 16,4	12,89 ± 7,8
Нововоронцовський	8,38 ± 4,1	17,24 ± 3,9	12,81± 7,0
Новотроїцький	17,12±13,8	22,26 ±13,8	19,69 ± 7,7
Скадовський	37,90±21,5	26,82 ±13,1	32,36±10,5
Цюрупинський	32,98± 9,4	32,14 ± 9,2	32,56 ± 4,7
Чаплинський	15,36 ± 4,2	45,38± 27,5	30,37 ±15,5
<b>Разом в районах області</b>	<b>21,44 ± 6,4</b>	<b>27,63 ± 4,2</b>	<b>24,54 ± 4,3</b>
Херсон	23,14 ± 4,4	52,54 ± 22,0	37,85 ± 11,3
<b>Разом по області</b>	<b>22,29 ± 5,4</b>	<b>40,09 ±13,2</b>	<b>31,19 ± 8,4</b>

щелепно-лицевих (з 4,3‰ до 4,2‰) та кістково-суглобних вад (з 30,2‰ до 21,9‰), вад шлунково-кишкового тракту (з 3,9‰ до 3,6‰), вад ЦНС (з 3,6‰ до 2,4 ‰). На тому ж рівні зберігається частота ВВР сечостатевої системи (15,5 та 15,0‰).

**Висновки.** Між окремими регіонами та областями України існують суттєві відмінності за загальною частотою вроджених вад серед новонароджених і викиднів, особливо в західному та східному регіонах, де показник поширеності ВВР опинився суттєво вищим (відповідно  $32,56 \pm 0,09\%$  і  $31,3 \pm 0,07\%$ ) за середній показник в Україні ( $26,83 \pm 0,08\%$ ). Такі відмінності частоти вроджених вад в окремих регіонах можуть служити свідченням переважаючої генетико-демографічної обумовленості ВВР серед причин їх поширеності.

За нашими даними, на фоні стрімкого зростання поширеності вад серед новонароджених у Херсонській області – з 22,29‰ в 2002-2006 роках

до 40,09‰ в 2007-2011 роках – окремі райони області демонструють суттєво нижчі (10,55-16,59‰) або суттєво вищі аналогічні показники (32,36-41,5‰) в середньому за 10-річний період у порівнянні із обласним рівнем (31,19‰). У структурі вроджених вад провідні місця займають вади системи кровообігу (28,5%), вади кістково-м'язової системи (26,05%), вади сечостатевої системи (15,25%) та системи травлення (12,7%). Показники частоти та структури аномалій розвитку вродженої етіології можуть служити не тільки популяційними маркерами генетичного тягаря, але й показниками ступеню відмінності історично сформованих генофондів.

**Перспективи подальших досліджень.** Надалі нам необхідно визначити, які саме компоненти генетико-демографічної структури міських і сільських популяцій мають суттєвий вплив на обтяженість їх генетичним тягарем вродженої і спадкової патології.

## References

1. Demikova NS. Monitoring vrozhdenykh porokov razvitiya i ego znachenie v izuchenii ikh epidemiologii. *Pediatrics*. 2003; 4: 13–4. [Russian].
2. Lanovenko OG. Regionalniy monitoring prirodzenikh vad rozvitku v Khersonskiy oblasti. *Visnik Lvivskogo universitetu: Seriya biologichna*. 2014; 64: 177-83. [Ukrainian].
3. Timchenko OI, Linchak OV, Protsyuk OV, et al. Rasprostranennost i faktory riska vrozhdenykh porokov razvitiya novorozhdennykh v Ukraine. *Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa*. 2014; 14 (4): 39-43. [Russian].
4. Alembek Y, Dott B, Roth MP, Stoll C. Study of children with multiple congenital anomalies. *Amer J Hum Genet*. 1994; 55 (3): 423.
5. Cavalli-Sforza LL, Bodmer WF. *The genetics of human populations*. San Francisco: Freeman and Co, 1971. 959 p.
6. EUROCAT. European Surveillance of Congenital Anomalies: Statistical Monitoring Introduction: 2007-2011 years. Available from: <http://www.eurocat-network.eu/default.aspx>.
7. Gelb BD. Genetic basis of syndromes associated with congenital heart disease. *Current Opinion Cardiology*. 2001; 16 (3): 188-94.

УДК 618.33-007-053.1: 575.167

### **ДИНАМИКА РАСПРОСТРАНЕННОСТИ ВРОЖДЕННЫХ ПОРОКОВ РАЗВИТИЯ В РЕГИОНАХ УКРАИНЫ И ИХ СТРУКТУРА В ХЕРСОНСКОЙ ОБЛАСТИ**

**Лановенко Е. Г.**

Между отдельными регионами и областями Украины существуют различия по общей частоте врожденных пороков среди новорожденных и выкидышей, особенно в западном и восточном регионах, где показатель распространенности ВВР оказался существенно выше (соответственно  $32,56 \pm 0,09\%$  и  $31,3 \pm 0,07\%$ ) среднего показателя в Украине ( $26,83 \pm 0,08\%$ ).

На фоне стремительного роста распространенности врожденных пороков среди новорожденных в Херсонской области - с 22,29 ‰ в 2002-2006 годах до 40,09 ‰ в 2007-2011 годах - отдельные районы области демонстрируют показатели существенно ниже (10,55-16,59 ‰) или существенно выше (32,36-41,5 ‰) среднего областного уровня (31,19 ‰) за 10-летний период исследований. Такие различия в частоте врожденных пороков в отдельных регионах Украины и в пределах одного региона между популяциями могут служить свидетельством преобладания генетико-демографической обусловленности ВВР среди причин их распространенности. В структуре врожденных пороков развития среди новорожденных в Херсонской области ведущие места занимают пороки системы кровообращения (28,5%), костно-мышечной системы (26,05%), мочеполовой (15,25%) и пищеварительной систем (12,7%). Показатели частоты и структуры аномалий развития вродженої етіології можуть служити не тільки популяційними маркерами генетического грузу, но і показателями степені отличія історически сложившихся генофондов.

**Ключевые слова:** врожденные пороки развития, мониторинг, популяция, генофонд.

UDC 618.33-007-053.1: 575.167

## Dynamics of Congenital Development Disorders Prevalence in Ukrainian Regions and their Structure in Kherson Region

Lanovenko Elena

**Abstract.** Congenital malformation in children is a serious medical and social problem. It is one of the main causes of child morbidity, disability and mortality accounting for a substantial part of the genetic load. Most malformations develop against breakage of the chromosome apparatus, embryonic dysplasia, immunodeficiency states, caused by in utero exposure on the fetus infection and harmful environmental factors. According to our data, the overall frequency of malformations among new-borns in Kherson region in average years of study (2002-2012) is directly correlated with the frequency of "model" malformations ( $r = 0,69$ ,  $p < 0,05$ ), that testifies that the increase in the malformations prevalence in the region mainly due to the increase in the malformations frequency of strict accounting, which have a significant hereditary component.

The urgency of current problem increases significantly amid rising environmental and genetic-demographic factors can influence the gene pool of human populations and act on the fetus, disrupting his development and leads to the malformations forming. In reality some interspecific differences exist in genetic composition of populations due to differences in the age and national structure, marital relations, migration processes. In this context, the aim of the article is to examine the dynamics of congenital malformations prevalence among new-borns and miscarriages in Ukrainian regions for the period 2002-2011; to determine the structure and dynamics of the malformations frequency among new-borns in Kherson region and Kherson city for the same period.

There are differences in the overall congenital malformations frequency among new-borns and miscarriages in various of Ukraine, especially in the Western and Eastern regions, where the prevalence of malformations was significantly higher (respectively of  $32.56 \pm 0,09\%$  and  $31.3 \pm 0,07\%$ ), the average figure in Ukraine (representation is at  $26.83 \pm 0,08\%$ ).

Against the background of rapid growth in the birth defects prevalence among new-borns in Kherson region – from  $22.29\%$  in 2002-2006 to  $40.09\%$  in 2007-2011 – some parts of the region demonstrate significantly lower indicators ( $10,55$ - $16,59\%$ ) or significantly higher ( $32,36$  is  $41.5\%$ ) of the average regional level ( $31,19\%$ ) over a 10-year study period. Such differences in the birth defects frequency in specific regions of Ukraine and within the same region among populations can provide evidence of prevailing genetic-demographic conditionality, the congenital malformations among the reasons for their prevalence. In the structure of congenital malformations among new-borns in Kherson region the leading place is occupied by circulatory system malformations ( $28,5\%$ ), musculoskeletal system malformations (own  $26.05\%$ ), genitourinary system malformations ( $15,25\%$ ) and digestive system ( $12.7$  per cent). Indicators of congenital malformations frequency and structure can serve not only as markers of population genetic load, but also as indicators of the degree of historical gene pools.

**Keywords:** congenital malformations, monitoring, population, gene pool.

Стаття надійшла 15.08.2017 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs02.04.180

УДК 577.2.04.

Лилик М. П., Головчак М. В., Шмігель Г. В., Байляк М. М.

## ВПЛИВ АЛЬФА-КЕТОГЛУТАРАТУ НА СТІЙКІСТЬ *Drosophila melanogaster* ДО РІЗНИХ ТОКСИКАНТІВ

ДВНЗ "Прикарпатський національний університет імені Василя Стефаника",  
Івано-Франківськ

marialylyk@ukr.net

Досліджено вплив альфа-кетоглутарату (АКГ), інтермедіату циклу Кребса, на розвиток та деякі фізіологічні показники *Drosophila melanogaster* за вирощування на середовищах, що містили ксенобіотики (2,4-дихлорфеноксицтову кислоту, гідропероксид кумену, біхромат калію та хлорид алюмінію). Найбільш токсичний вплив на розвиток личинок *D. melanogaster* проявляли 2,4-дихлорфеноксицтова кислота та біхромат калію, а найменш токсичним виявився гідропероксид кумену. Додавання до живильного середовища 10 мМ АКГ послаблювало токсичну дію досліджуваних ксенобіотиків, за винятком гідропероксид кумену, що проявлялося у пришвидшенні заляльковування та збільшенні загальної кількості утворених лялечок. Дводенні дорослі мухи, вирощені на середовищі з  $AlCl_3$  характеризувалися нижчою руховою індукованою активністю, ніж контрольні особини. Водночас, спостерігалось підвищення рухової активності до контрольних значень у мух, які були вирощені на середовищі з  $AlCl_3$  та АКГ. Отримані результати свідчать про захисну роль АКГ.

**Ключові слова:** альфа-кетоглутарат, *Drosophila melanogaster*, лялькування, хлорид алюмінію, індукована рухова активність.

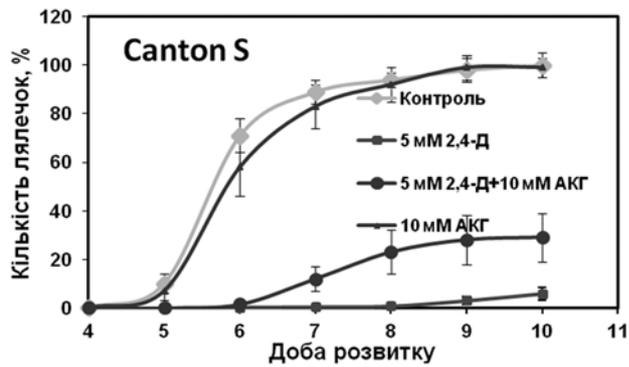
**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Робота є фрагментом НДР "Вивчення молекулярних механізмів адаптації живих організмів до несприятливих чинників і розробка способів підвищення адаптаційного потенціалу", № держ. реєстрації 0115U002304.

Вступ. Протягом останніх десятиріч плодова мушка *Drosophila melanogaster* стала популярним модельним об'єктом у токсикологічних дослідженнях. На *D. melanogaster* вивчається мутагенний, нейротоксичний і ембріотоксичний вплив різних ксенобіотиків (ртуті, свинцю, алюмінію, хрому, пестицидів тощо) та ведеться пошук речовин, які б ослаблювали чи повністю нівелювали ефекти токсикантів [3, 4, 13, 15, 17]. У попередніх наших роботах виявлено, що додавання до їжі альфа-кетоглутарату (АКГ) може послаблювати токсичну

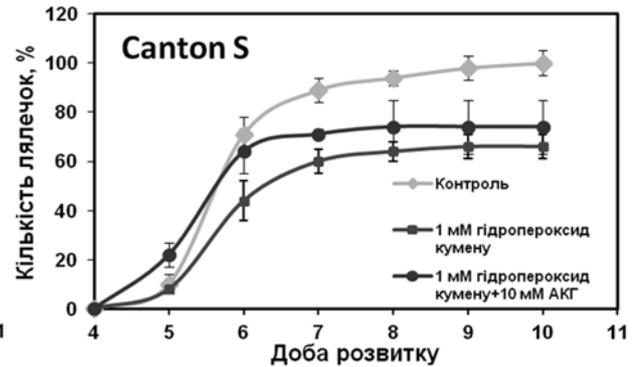
дію нітропрусиду натрію та етанолу на розвиток *D. melanogaster* [6, 7]. Альфа-кетоглутарат (АКГ) – важливий інтермедіат циклу Кребса, який бере участь в забезпеченні клітин енергією та в метаболізмі амінокислот, а також може діяти як антиоксидант [7, 8].

**Метою даної роботи** було дослідити здатність харчового альфа-кетоглутарату послаблювати токсичну дію на розвиток *D. melanogaster* деяких ксенобіотиків (хлориду алюмінію, біхромату калію, кумену гідропероксиду та 2,4-дихлорфеноксицтової кислоти), одним з механізмів впливу яких є розвиток оксидативного стресу.

**Об'єкт і методи дослідження.** У роботі використано мух *D. melanogaster* лінії Canton S, наданої Блумінгтонським центром стоків (Індіана, США). Експериментальні культури *D. melanogaster* вирощували на дріжджово-сахарозному середовищі, яке містило 5 % сухих пекарських дріжджів, 5% сахарози, 1% агару та 0,18% ніпагіну для запобігання росту цвілевих грибів (контрольне середовище). Залежно від умов експерименту у середовище додатково вносили 10 мМ АКГ (у формі натрієвої солі), 10 мМ  $AlCl_3$ , 1 мМ  $K_2Cr_2O_7$ , 1 мМ гідропероксид кумену або 5 мМ 2,4-дихлорфеноксицтової кислоти (2,4-Д) (дослідні середовища). У кожному банку вносили однакову кількість яєць (по 100 штук). Культивування проводили при 25 °С, постійній вологості та світловому режимі: день:ніч – 16:8. Динаміку лялькування визначали шляхом підрахунку кожного дня, починаючи з 4 доби розвитку, кількості залялькованих личинок до появи останньої лялечки. Кількість спожитої їжі визначали непрямим методом, який базується на визначенні кількості спожитого разом із живильним середовищем харчового барвника діамантового синього FD&C BlueN1, максимум поглинання якого знаходиться при 629 нм [2, 16]. Розділення дорослих мух за статями здійснювали шляхом легкого анастезування  $CO_2$ . Індуковану рухову активність визначали базуючись на явищі негативного геотаксису у мух – спрямоване піднімання (по стінці пробірки) мух угору після струшування на дно пробірки



**Рис 1.** Динаміка заляльковування *D. melanogaster* Canton S на дріжджово-сахарозному середовищі, яке містило додатково 5 мМ 2,4-Д, 10 мМ АКГ та їх суміш, n=4 (по 100 яєць у кожному повторі). За 100% приймали кількість внесених яєць



**Рис 2.** Динаміка заляльковування *D. melanogaster* Canton S на дріжджово-сахарозному середовищі, яке містило 1 мМ гідропероксиду кумену окремо та у суміші з 10 мМ АКГ, n=4-6 (по 100 яєць у кожному повторі). За 100% приймали кількість внесених яєць

[11]. У кожному повторі індуковану рухову активність визначали для 30 особин кожної статі. Статистичну обробку отриманих даних здійснювали за допомогою комп'ютерної програми "Mupova". Як статистичні показники брали середнє арифметичне  $\bar{x}$  (M) та похибку середнього арифметичного Sx або m. Порівняння середніх арифметичних проводили за допомогою критерію Даннета.

Результати досліджень та їх обговорення. Нами було досліджено розвиток *D. melanogaster* на середовищах, які містили додатково 5 мМ 2,4-Д, 10 мМ  $AlCl_3$ , 1 мМ  $K_2Cr_2O_7$  та 1 мМ гідропероксиду кумену окремо та у суміші з 10 мМ АКГ. Контрольне середовище не містило токсикантів та АКГ. Концентрації токсикантів були підібрані таким чином, щоб вони ефективно пригнічували розвиток личинок [13, 15]. Концентрація АКГ була взята на основі наших попередніх досліджень [6, 7].

Додавання лише АКГ до живильного середовища (рис. 1) не впливало на динаміку заляльковування личинок. Вирощування на середовищі з 5 мМ 2,4-Д суттєво знижувало як швидкість заляльковування, так і кількість утворених лялечок.

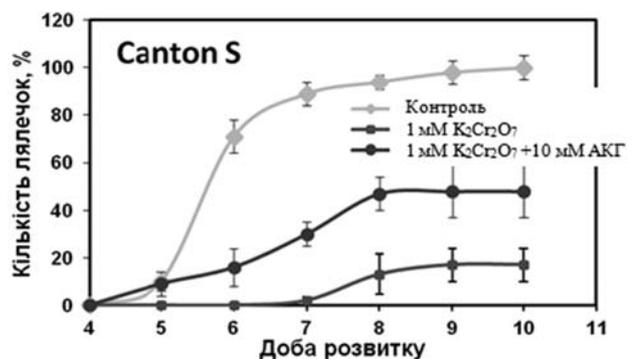
Личинки починали лялькуватися лише на 9 добу, тоді як у контролі – на 5-ту. Загальна кількість утворених лялечок на середовищі з 2,4-Д досягала лише 5% від кількості внесених яєць. Токсичність 2,4-Д, очевидно, пов'язана з індуцією сильного оксидативного стресу у тканинах личинок та пошкодженням білків та ліпідів, як це спостерігалось в інших організмів [5, 17]. За сумісного культивування на середовищі з 2,4-Д і АКГ токсична дія 2,4-Д проявлялась слабше: личинки починали лялькуватися на сьому добу і загальна кількість утворених лялечок досягала 35%.

За розвитку мух на середовищі з 1 мМ гідропероксиду кумену, який є сильним індуктором перок-

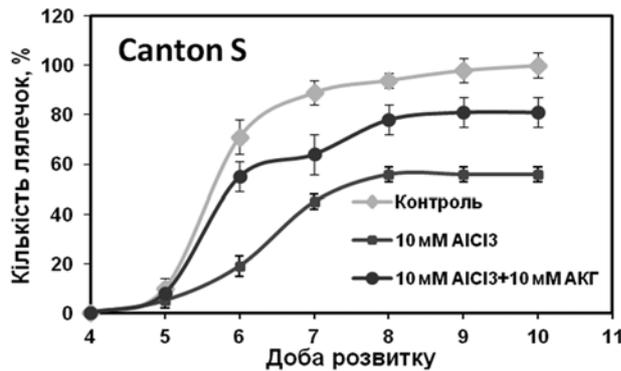
сидного окислення ліпідів [1], захисний ефект АКГ не спостерігався: відсоток утворених лялечок був подібним на середовищах, які містили гідропероксид кумену та суміш «гідропероксид кумену + АКГ» та нижчим на 30%, ніж на контрольному середовищі (рис. 2). Це свідчить про те, що захисні механізми АКГ можуть бути специфічними.

Біхромат калію (рис. 3) призводив до зниження швидкості заляльковування та кількості лялечок, порівняно з контролем: личинки починали лялькуватися на сьому добу, і загальна їхня кількість на десяту добу становила 15%. За додавання АКГ до середовища з даним ксенобіотиком спостерігалось як збільшення швидкості заляльковування, так і загальної кількості утворених лялечок – до 45%.

На середовищі з 10 мМ хлоридом алюмінію швидкість заляльковування та загальна кількість утворених лялечок була нижчою на 50%, ніж на контрольному середовищі (рис. 4). За додавання АКГ до їжі з 10 мМ  $AlCl_3$  відсоток залялькованих личинок зростав до 80%.



**Рис 3.** Динаміка заляльковування *D. melanogaster* Canton S на дріжджово-сахарозному середовищі, яке містило 1 мМ  $K_2Cr_2O_7$  окремо та у суміші з 10 мМ АКГ, n=4-5 (по 100 яєць у кожному повторі). За 100% приймали кількість внесених яєць

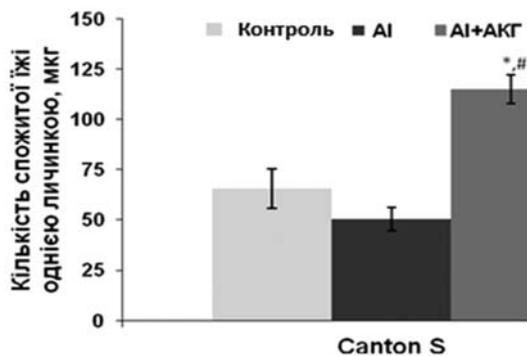


**Рис. 4.** Динаміка заляльковування *D. melanogaster* Canton S на дріжджово-сахарозному середовищі, яке містило 10 мМ AlCl<sub>3</sub> окремо та у суміші з 10 мМ АКГ, n=4-7 (по 100 яєць у кожному повторі). За 100% приймали кількість внесених яєць

Оскільки наявність токсикантів у середовищі може впливати на швидкість споживання їжі мухами [9, 10] ми визначили інтенсивність споживання їжі личинками III стадії розвитку, які розвивалися на контрольному середовищі та середовищах, які містили 10 мМ AlCl<sub>3</sub> окремо та у суміші з 10 мМ АКГ (рис. 5).

Наявність 10 мМ AlCl<sub>3</sub> у середовищі не впливала на споживання їжі личинками, проте, неочікувано, за одночасного додавання АКГ личинки споживали їжі значно більше, ніж контрольні особини та особини на алюміній-вмісному середовищі. Варто зауважити, що додавання лише АКГ до їжі не впливало на інтенсивність харчування личинок [7].

У дводенних мух, вирощених на контрольному та дослідних середовищах, які містили 10 мМ AlCl<sub>3</sub> окремо та у суміші з 10 мМ АКГ, визначили індуковану рухову активність, яка є показником загальної



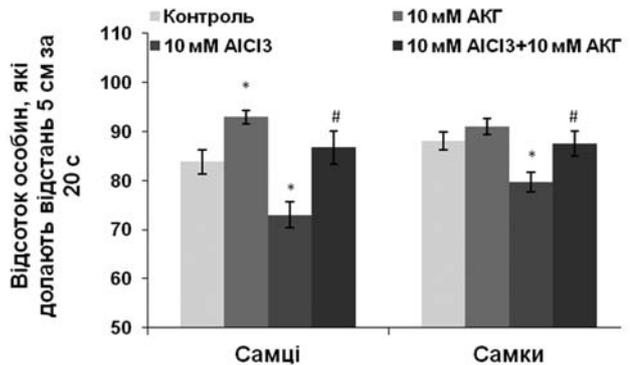
**Рис. 5.** Інтенсивність споживання їжі личинками *D. melanogaster* Canton S на контрольному середовищі та середовищах з 10 мМ AlCl<sub>3</sub> окремо та у суміші з 10 мМ АКГ, n=4 (кількість особин у кожному повторі становила 16-30). \*Значення достовірно відрізняється від контрольного значення та # від значення на "10 мМ AlCl<sub>3</sub>" з P < 0,05

фізіологічної активності мух [12]. Самці і самки, вирощені на середовищі з алюмінієм, мали суттєво нижчу локомоторну активність, ніж контрольні особини (рис. 6).

Відомо, що іони алюмінію можуть викликати порушення у нервовій системі мух [17]. Своєю чергою, порушення функціонування нервової системи може зумовлювати зниження локомоторної активності як показника нейром'язової активності мух. За сумісного впливу алюмінію хлориду та АКГ, рухова активність мух не відрізнялась від таких значень у контрольних мух, що свідчить про захисну дію АКГ.

**Висновки.** Встановлено, що за сумісного споживання АКГ послаблює токсичну дію низки ксенобіотиків (2,4-Д, AlCl<sub>3</sub>, K<sub>2</sub>Cr<sub>2</sub>O<sub>7</sub>) на розвиток *D. melanogaster* Canton S, що відображається у збільшенні швидкості заляльковування та загальної кількості утворених лялечок. Личинки на середовищі, яке містило AlCl<sub>3</sub> та АКГ споживали значно більше їжі, порівняно з личинками на контрольному та AlCl<sub>3</sub>-вмісному середовищі. Дводенні самці та самки, вирощені на середовищі з 10 мМ AlCl<sub>3</sub>, характеризувалися нижчою локомоторною активністю, порівняно з контрольними мухами. Водночас, спостерігалось підвищення рухової активності до контрольних значень у мух, які були вирощені на середовищі з AlCl<sub>3</sub> та АКГ. Отримані результати підтверджують ідею про захисну роль АКГ.

**Перспективи подальших досліджень.** У подальшому планується дослідити детальніше біохімічні механізми захисної дії харчового АКГ у плодової мушки *D. melanogaster* за впливу ксенобіотиків, зокрема участь антиоксидантної системи, ферментів детоксикації ксенобіотиків та функціонування мітохондрій.



**Рис. 6.** Індукована рухова активність дводенних дорослих особин *D. melanogaster* Canton S, вирощених на середовищах з додаванням 10 мМ АКГ та 10 мМ AlCl<sub>3</sub> окремо та у суміші, n=4 (кількість особин у кожному повторі – 20-40). \*Значення достовірно відрізняється від контрольного значення та # від значення на "10 мМ AlCl<sub>3</sub>" з P < 0,05

## References

- Lushchak V, Bahniukova T, Luzhna L. Pokaznyky oksydatyvnoho stresu. 2. Peroksydy lipidiv. *Ukr biokhim zhurn.* 2006; 6: 113-20. [Ukrainian]
- Rovenko BM. Obmezhennia vmistu vuhlevodiv u diieti lychynok sprychyniuie oksydatyvnyi stres u doroslykh komakh *Drosophila melanogaster*. *Ukr. biokhim. zhurn.* 2013; 8 5(5): 61-72. [Ukrainian]
- Abnoos H, Fereidoni M, Mahdavi-shahri N, Haddad F, Jalal R. Developmental study of mercury effects on the fruit fly (*Drosophila melanogaster*). *Interdiscip Toxicology.* 2013; 6: 34-40. doi: 10.2478/intox-2013-0007.
- Amrani S, Rizki M, Creus A, Marcos R. Genotoxic Activity of Different Chromium Compounds in Larval Cells of *Drosophila melanogaster*, as Measured in the Wing Spot Test. *Environmental and Molecular Mutagenesis.* 1999; 34: 47-51. DOI: 10.1002/(SICI)1098-2280(1999)34:1<47::AID-EM7>3.0.CO;2-B.
- Atamaniuk T, Kubrak O, Storey K, Lushchak V. Oxidative stress as a mechanism for toxicity of 2,4 dichlorophenoxyacetic acid (2,4-D): studies with goldfish gills. *Ecotoxicology.* 2013; 22: 1498-508. DOI: 10.1007/s10646-013-1136-z.
- Bayliak M, Shmihel H, Lylyk M, Storey KB, Lushchak VI. Alpha-ketoglutarate reduces ethanol toxicity in *Drosophila melanogaster* by enhancing alcohol dehydrogenase activity and antioxidant capacity. *Alcohol.* 2016; 55: 23-33. DOI: 10.1016/j.alcohol.2016.07.009.
- Bayliak M, Shmihel H, Lylyk M, Vytvytska OM, Storey JM, Storey KB, Lushchak VI. Alpha-ketoglutarate attenuates toxic effects of sodium nitroprusside and hydrogen peroxide in *Drosophila melanogaster*. *Environmental Toxicology and Pharmacology.* 2015; 40: 650-9. DOI: 10.1016/j.etap.2015.08.016.
- Harrison AP, Pierzynowski SG. Biological effects of 2-oxoglutarate with particular emphasis on the regulation of protein, mineral and lipid absorption/metabolism, muscle performance, kidney function, bone formation and cancerogenesis, all viewed from a healthy ageing perspective state of the art-review article. *J Physiol Pharmacol.* 2008; 59: 91-106.
- Ihara S, Yoshikawa K, Touhara K. Chemosensory signals and their receptors in the olfactory neural system. *Neuroscience.* 2009; 254: 45-60. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2013.08.063.
- Jacob J. A study on food preference in *Drosophila*. *The Scientia Review.* 2009. e 234.
- Gospodaryov DV, Yurkevych IS, Jafari M, Lushchak VI, Lushchak OV. Lifespan extension and delay of age-related functional decline caused by *Rhodiola rosea* depends on dietary macronutrient balance. *Longev. Healthspan.* 2013; 2 (1): 1-14. <http://dx.doi.org/10.1186/2046-2395-2-12>. doi: 10.1186/2046-2395-2-5.
- Grotewiel MS, Martin I, Bhandari P, Cook-Wiens E. Functional senescence in *Drosophila melanogaster*. *Ageing Res Rev.* 2005; 4 (3): 372-97. DOI: 10.1016/j.arr.2005.04.001.
- Kijak E, Rosato E, Knapczyk K, Pyza E. *Drosophila melanogaster* as a model system of aluminum toxicity and aging. *Insect Sci.* 2014; 21 (2): 189-202. DOI: 10.1111/1744-7917.12017.
- Lushchak OV, Kubrak OI, Nykorak MZ, Storey KB, Lushchak VI. The effect of potassium dichromate on free radical processes in goldfish: Possible protective role of glutathione. *Aquatic Toxicology.* 2008; 87: 108-14. DOI: 10.1016/j.aquatox.2008.01.007.
- Perkhulyn NV, Rovenko BM, Zvarych TV, Lushchak OV, Storey JM, Storey KB, Lushchak VI. Sodium chromate demonstrates some insulin-mimetic properties in the fruit fly *Drosophila melanogaster*. *Comp Biochem Physiol C Toxicol Pharmacol.* 2015; 167: 74-80. DOI: 10.1016/j.cbpc.2014.08.007.
- Scorupa D, Dervisefendic A, Zwiener J, Fletcher SD. Dietary composition specifies consumption, obesity, and lifespan in *Drosophila melanogaster*. *Aging Cell.* 2008; 7: 478-90. DOI: 10.1111/j.1474-9726.2008.00400.x.
- Wu Z, Du Y, Xue H, Wu Y, Zhou B. Aluminum induces neurodegeneration and its toxicity arises from increased iron accumulation and reactive oxygen species (ROS) production. *Neurobiology of Aging.* 2012 Jan; 33 (1): 199e1–199.e12. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2010.06.018.

УДК 577.2.04.

**ВЛИЯНИЕ АЛЬФА-КЕТОГЛУТАРАТА НА УСТОЙЧИВОСТЬ  
*Drosophila melanogaster* К РАЗЛИЧНЫМ ТОКСИКАНТАМ  
Лилик М. П., Головач М. В., Шмигель Г. В. Байляк М. М.**

**Резюме.** Исследовано влияние альфа-кетоглутарата (АКГ), интермедиата цикла Кребса, на развитие и некоторые физиологические показатели *Drosophila melanogaster* за выращивания на средах, содержащих ксенобиотики (2,4-дихлорфеноксиуксусную кислоту, гидропероксид кумена, бихромат калия и хлорид алюминия). Наиболее токсическое воздействие на развитие личинок *D. melanogaster* проявили 2,4 дихлорфеноксиуксусная кислота и бихромат калия, а наименее токсичным оказался гидропероксид кумена. Добавление в питательную среду 10 мМ АКГ ослабляло токсическое действие исследуемых ксенобиотиков, за исключением гидропероксида кумена, что проявлялось в ускорении окукливания и увеличении общего количества образованных куколок. Двухдневные взрослые мухи, выращенные на среде с  $AlCl_3$  характеризовались меньшей двигательной индуцированной активностью, чем контрольные особи. В то же время, наблюдалось повышение двигательной активности до контрольных значений в мух, которые были выращены на среде с  $AlCl_3$  и АКГ. Полученные результаты свидетельствуют о защитной роли АКГ.

**Ключевые слова:** альфа-кетоглутарат, *Drosophila melanogaster*, окукливание, хлорид алюминия, индуцированная двигательная активность.

UDC 577.2.04.

**Influence Of Alpha-Ketoglutarate On *Drosophila melanogaster* Resistance To Different Toxicants**

**Lyluk M. P., Golovchak M. V., Shmihel H. V., Bayliak M. M.**

**Abstract.** The fruit fly *Drosophila melanogaster*, a popular genetic model, has been used extensively in toxicological and nutritional research. Using *D. melanogaster* we have recently found the protective effects of alpha-ketoglutarate (AKG), an important intermediate of the Krebs cycle, against toxic effects of sodium nitroprusside and ethanol.

The aim of this work was to investigate the ability of dietary alpha-ketoglutarate to alleviate developmental toxicity of some xenobiotics such as 2,4-dichlorophenoxyacetic acid (2,4-D), potassium dichromate, cumene hydroperoxide and aluminum chloride on *D. melanogaster*.

**Materials and methods.** *D. melanogaster* Canton S strain was used in all experiments. Flies were cultivated on yeast-sucrose medium containing 5% pressed yeast, 5% sucrose, 1% agar, and 0.18 % nipagin. This medium was denoted as the control. Experimental media contained additionally 10 mM AKG, 5 mM 2,4-D, 1 mM  $K_2Cr_2O_7$ , 1 mM cumene hydroperoxide, 10 mM  $AlCl_3$ , and combinations of the indicated xenobiotics with 10 mM AKG. About 100 eggs were put in each 100 ml glass bottle with 15 ml of the experimental diets. The dynamics of flies development on different experimental diets was assessed by counting the number of pupae formed once per day, starting from 96 hours after egg deposition. Food intake was measured by indirect methods using FD&C Blue No. 1 dye. Locomotor activity of adult flies was assessed by climbing activity assay.

**Results.** The pupation rate and total number of pupae formed were significantly lower on the food containing 5 mM 2,4-dichlorophenoxyacetic acid, 10 mM  $AlCl_3$ , 1 mM  $K_2Cr_2O_7$  and 1 mM cumene hydroperoxide. Food supplementation with 10 mM AKG alleviated toxic effects of the xenobiotics added to food, except cumene hydroperoxide, and improved *D. melanogaster* development. The latter was characterized by accelerating pupation time and increase in total pupae formed. The presence of 10 mM  $AlCl_3$  in the food did not affect food intake by larvae, but larvae consumed more food, containing mixture "AKG and  $AlCl_3$ " as compared to control ones. Two-day-old flies reared on  $AlCl_3$ -supplemented food had lower climbing activity than control ones. At the same time, flies reared on food containing  $AlCl_3$  and AKG did not differ from the controls in climbing activity.

**Conclusions.** The obtained results indicate that supplementation of food with alpha-ketoglutarate alleviates developmental toxicity of certain xenobiotics and improves the physiological state of young *D. melanogaster* flies, reared on food containing these toxicants. The detailed mechanisms of protective effects of AKG are directions for future research.

**Key words:** alpha-ketoglutarate, *Drosophila melanogaster*, pupation, aluminum chloride, climbing activity.

Стаття надійшла 16.08.2017 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs02.04.185  
УДК 57.085.23

Максименко О. С., Шкуропат А. В., Гасюк О. М.

## БІОЛОГІЧНА ДІЯ ЕРИТРОПОЕТИНУ У РІЗНИХ КОНЦЕНТРАЦІЯХ НА КУЛЬТУРУ КЛІТИН

Херсонський державний університет

maksimenko-lena12@rambler.ru

У статті описано біологічну дію різних концентрацій еритропоетину на тривалість окремих стадій розвитку культури клітин. На основі отриманих показників побудували криву росту культури клітин ендотеліосаркоми при інкубації з еритропоетином у різних концентраціях. З'ясували, що еритропоетин у всіх концентраціях сприяв швидшій адаптації клітин до нового середовища, проте не стимулював їх поділ.

**Ключова слова:** культура клітин, еритропоетин, крива росту.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Робота виконана в рамках науково-дослідної теми кафедри біології людини та імунології Херсонського державного університету «Дія гетероциклічних сполук на систему імунітету та морфологію внутрішніх органів лабораторних мишей», № держ. реєстрації 0111U007783.

**Вступ.** Культивування клітин в умовах *in vitro* з кожним роком все більше застосовується у найрізноманітніших галузях біології, сільськогосподарства та медицини. В останні роки культивування клітин *in vitro* набуло широкого поширення у швидко прогресуючих прикладних галузях біотехнології. Культуру тваринних тканин застосовують для вивчення механізмів гістогенезу, міжтканинних і міжклітинних контактів, метаболітичних процесів. Також цей метод використовують при вирішенні таких загальнобіологічних проблем, як з'ясування механізмів диференціювання і проліферації різних видів клітин [1].

Найбільш важливою характеристикою культури є її ріст, а саме дослідження кількості клітин на різних стадіях існування культури. Відповідно розробляються нові та удосконалюються вже відомі методи дослідження параметрів росту клітин [2]. Також актуальним є дослідження впливу біологічно активних речовин, зокрема еритропоетину, на ростові параметри культури клітин, що дозволяє визначити біологічну дію цих речовин в залежності від їх концентрації, та оцінити процеси життєдіяльності, які відбуваються у клітинах [3].

Еритропоетин – це гормон, який, за даними ряду досліджень, має плейотропний вплив на фізіологічні системи організму людини. Показано, що рецептори до еритропоетину є не лише на мембранах клітин червоного кісткового мозку, їх також виявлено в клітинах ендотелію, гладеньких і скелетних м'язів, міокарді [5].

**Мета даного дослідження** – виявити залежність тривалості окремих стадій розвитку культури клітин ендотеліосаркоми миші від концентрації еритропоетину.

**Об'єкт і методи дослідження.** Культуру клітин ендотеліосаркоми миші отримували шляхом експлантації окремих частин пухлини та стандартних процедур культивування. Для з'ясування впливу еритропоетину на кінетику параметрів росту культури клітин було сформовано чотири досліджувані групи: перша інкубувалася з еритропоетином у концентрації 13 МЕ/мл, друга – 6,5 МЕ/мл, третя – 0,13 МЕ/мл і четверта – контрольна група. Інкубація тривала протягом 32 днів. Періодично робився підрахунок кількості клітин у камері Горяєва. На основі отриманих даних будувалася крива росту з подальшим аналізом її окремих ланок [4].

**Результати досліджень та їх обговорення.** Аналізуючи кінетику параметрів росту культури клітин усіх чотирьох досліджуваних груп ми виявили, що ріст культури клітин характеризувався наявністю чотирьох фаз: лаг-фази, фази експоненційного росту, стаціонарної фази та деградації культури (рис.).

Тривалість лаг-фази при інкубації з еритропоетином у концентрації 13 МЕ/мл була 8 діб, причому на 4 добу спостерігалася зменшення кількості клітин. Експоненційна фаза тривала протягом 12 діб, концентрація клітин збільшилася трохи більше, ніж у 100 разів. Починаючи з 21-ї доби кількість клітин починає зменшуватися. Стаціонарна фаза не виявляється, а культура відразу переходить у фазу деградації.

Під час інкубації культури клітин з еритропоетином у концентрації 6,5 МЕ/мл лаг-фаза тривала також 8 діб, проте не спостерігалася падіння

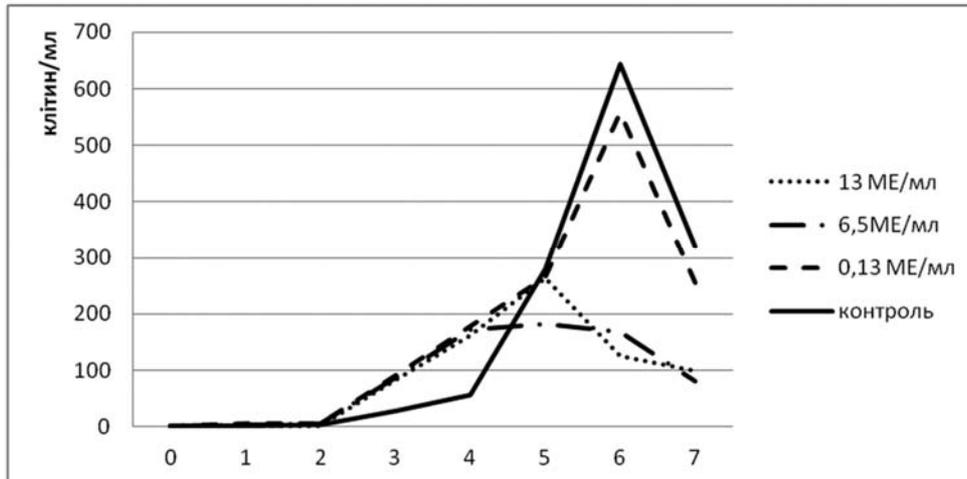


Рис. Крива росту культури клітин ендотеліосаркоми при інкубації з еритропоетином у різних концентраціях

концентрації клітин протягом цієї фази. Експоненційна фаза тривала також 8 діб, концентрація клітин збільшилася у 70 разів. З 17-ї по 24-ту добу триває стаціонарна фаза росту культури, починаючи з 25-ї доби культура клітин входить у фазу деградації.

Культура клітин, що інкубувалася з еритропоетином у концентрації 0,13 МЕ/мл, мала такі тривалості фаз росту: лаг-фаза тривала приблизно 8 діб, експоненційна фаза тривала 20 діб, причому концентрація клітин збільшилася практично у 250 разів порівняно з посівною концентрацією, стаціонарна фаза не виражена, починаючи з 29 доби відбувається деградація культури клітин.

Лаг-фаза контрольної культури клітин тривала майже 20 діб, при цьому перші 8 діб зростання кількості клітин було майже не помітним, а з 9-ї доби інтенсивність росту культури збільшилася. Починаючи з 21 доби спостерігається фаза експоненційного росту, що триває приблизно 8 діб, концентрація клітин збільшується трохи більше, ніж у 250 разів. Починаючи з 28 доби культивування спостерігається деградація культури клітин. Стаціонарна фаза не виражена.

Відсутність стаціонарної фази під час інкубування з еритропоетином у концентрації 13 МЕ/мл, 0,13 МЕ/мл та контрольній групі може пояснюватися суттєвим збільшенням кількості клітин у експоненційній фазі (у більше, ніж 100, 200 та 250 разів відповідно) та виснаженням поживного середовища. У групі клітин, що культивувалися з еритропоетином у концентрації 6,5 МЕ/мл збільшення кількості клітин у експоненційній фазі було не таким інтенсивним (у 70 разів), це не призвело до швидкого виснаження поживного середовища та обумовило наявність стаціонарної фази.

Ми з'ясували, що еритропоетин як біологічно активна речовина має не однакову дію на культуру клітин у різних концентраціях. Так у високій концентрації (13 МЕ/мл) він мав помірну пригнічувальну дію на ріст культури клітин. Хоча він стимулював швидший перехід культури клітин з лаг-фази у фазу експоненційного росту порівняно з контрольною групою, проте максимальна концентрація клітин так і не досягла рівня контрольної групи. У середній концентрації (6,5 МЕ/мл) еритропоетин мав виражену пригнічувальну дію. Тривалість лаг-фази була меншою, ніж у контрольній, проте тривалість фази експоненційного росту була такою ж, як і у контрольній групі. Максимальна концентрація клітин була у 3,8 разів меншою за контрольну. У низькій концентрації (0,13 МЕ/мл) еритропоетин практично не виявляв пригнічувальної дії. Він сприяв швидшому переходу культури клітин у експоненційний ріст, порівняно з контрольною групою, а максимальна концентрація клітин майже досягла такого рівня, як і у контрольній групі.

Отже, еритропоетин у всіх концентраціях сприяв швидшій адаптації клітин до нового середовища (зменшення тривалості лаг-фази), проте не стимулював поділ клітин (збільшення концентрації клітин), а у середній та високій концентрації пригнічував його, причому під час інкубування з еритропоетином у середніх концентраціях пригнічувальна дія на поділ клітин була більш вираженою, порівняно з іншими концентраціями.

**Висновки.**

1. Виясовано, що у високій концентрації (13 МЕ/мл) еритропоетин мав помірну пригнічувальну дію на ріст культури клітин.
2. Виявлено, що у середній концентрації (6,5 МЕ/мл) еритропоетин мав виражену пригнічувальну дію.

3. Встановлено, що у низькій концентрації (0,13 МЕ/мл) еритропоетин практично не виявляв пригнічувальної дії.
4. З'ясовано, що еритропоетин у всіх концентраціях сприяв швидшій адаптації клітин до нового середовища (зменшення тривалості лаг-фази), проте не стимулював поділ клітин (збільшення концентрації клітин).

**Перспективи подальших досліджень.** У подальшому планується оцінити біологічну дію еритропоетину на культуру клітин у інших концентраціях та провести оцінку життєздатності клітин при інкубації з цими концентраціями.

### References

1. Vechkanov EM, Sorokina IA. *Kletochnaya inzheneriya*. Rostov-na-Donu: YuFU, 2012. 134s. [Russian].
2. Karen Kirkwood. *CELL CULTURE BASICS*. USA: Invitrogen Gibso, 2014. 62 p.
3. Garmanchuk LV. *Metodichni rekomendatsiyi do spetspraktikumu «Kultura klitin ta klonuvannya»* u 2 chastinakh. Ch II. Kiyiv, 2013 40s. [Ukrainian].
4. Freshni RYa. *Kultura zhivotnykh kletok*. Prakticheskoe rukovodstvo. Moskva: BINOM Laboratoriya znaniy, 2010. 714 s. [Russian].
5. Grimm C, Wenzel A, Groszer M, Mayser H, Seeliger M, Samardzija M, Bauer C, Gassmann M, Reme C. HIF-1-induced erythropoietin in the hypoxic retina protects against light-induced retinal degeneration. *Nat Med*. 2002 Jun; 8: 718-24. PMID: 12068288. DOI: 10.1038/nm723.

УДК 57.085.23

#### БИОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ ЭРИТРОПОЭТИНА В РАЗЛИЧНЫХ КОНЦЕНТРАЦИЯХ НА КУЛЬТУРЕ КЛЕТОК

*Максименко А. С., Шкуропат А. В., Гасюк О. М.*

**Резюме.** В статье описано биологическое действие различных концентраций эритропоэтина на продолжительность отдельных стадий развития культуры клеток. На основе полученных показателей построили кривую роста культуры клеток эндотелиосаркомы при инкубации с эритропоэтином в различных концентрациях. Выяснили, что эритропоэтин во всех концентрациях способствовал быстрой адаптации клеток к новой среде, однако не стимулировал их разделение.

**Ключевые слова:** культура клеток, эритропоэтин, кривая роста.

UDC 57.085.23

#### Biological Effect of Erythropoietine in Different Concentrations on the Cell Culture

*Maksymenko O., Shkuropat A., Hasiuk O.*

**Abstract.** Nowadays cells cultivation in vitro becomes more and more widespread in various fields of biology, agriculture and medicine. The most essential characteristic of culture is growth, namely the study of the number of cells on the different life's stages. Accordingly, a lot of new methods of cell's growth parameters research tend to continually develop and improve. In addition, the study of the biologically active substances influence, such as erythropoietin, on the growth parameters of the cell culture is quite popular today. It allows to determine the biological effect of these substances, depending on their concentration, and to assess the life processes that occur in cells.

Erythropoietin is a hormone, which, according to several researches, has a pleiotropic effect on physiological systems of the human body. It is shown that the erythropoietin receptors were also detected in endothelial cells, smooth and skeletal muscle, the myocardium.

The purpose of the study was to determine the dependence of the individual stages duration on the development of cell culture endothelioma of the mouse from erythropoietin concentration.

The cell culture of the mouse endothelium was obtained by explants separate parts of the tumor and standard cultivation procedures. To determine the effect of erythropoietin on the kinetics parameters of culture cells growth was formed four research groups: the first was incubated with erythropoietin at a concentration of 13 IU/ml, the second was 6.5 IU/ml, a third was 0.13 IU/ml and the fourth was a control group. The incubation lasted 32 days. Periodically Goryaeva's camera was counting the number of cells in culture. On the basis of the obtained data the growth curve with subsequent analysis of its separate parts was observed.

During the research procedures it was found out that the growth of culture cells was characterized by four phases: the lag phase, phase of exponential growth, stationary phase, and the degradation of culture.

It was also found out that erythropoietin as a biologically active substance has not the same effect on the cell culture in varying concentrations. If the concentration is high (13 IU/ml), it has a moderate dampening effect

on the growth of culture cells. Although it stimulated a rapid transfer of culture cells from the lag phase to the exponential phase compared to the control group, however, the maximum cell concentration has never reached the level of the control group. At an average concentration of (6,5 IU/ml) erythropoietin had a pronounced dampening effect. The duration of the lag phase was less than in the control group, but the duration of the exponential growth phase was the same as in the control group. The maximum concentration of cells was 3.8 times less than the control. At low concentrations (0,13 IU/ml) erythropoietin almost had not inhibitory action. It contributed to a more rapid transition of the cell cultures in exponential growth, compared to the control group, and the maximum concentration of cells reached almost the same level as in the control group.

To sum up, in the all concentrations erythropoietin contributed to a more rapid cells' adaptation to new environment (reducing the duration of lag phase), but did not stimulate cell division (increase in cell concentration), medium and high concentrations suppress it. It should be also noted that during incubation with erythropoietin in average concentrations of inhibition effect on cell division was more pronounced, compared to other concentrations.

**Keywords:** cell culture, erythropoietin, growth curve.

Стаття надійшла 25.08.2017 р.

*Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування*

DOI: 10.26693/jmbs02.04.189

УДК 546.47; 678.048

Слівінська О. М.

## ВПЛИВ ЦИТРАТУ ЦИНКУ НА АНТИОКСИДАНТНИЙ ЗАХИСТ У ПЕЧІНЦІ ТА ПІДШЛУНКОВІЙ ЗАЛОЗІ ЩУРІВ ЗА ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ДІАБЕТУ

Інститут біології тварин НААН, Львів

ВНЗ ЛОР «Львівський інститут медсестринської і лабораторної медицини  
ім. Андрія Крупинського»

rudasliva@ukr.net

У статті представлені дані щодо дії цитрату цинку на активність ферментів антиоксидантної системи та вміст відновленого глутатіону і продуктів перекисного окиснення ліпідів у тканинах печінки та підшлункової залози щурів за експериментального цукрового діабету індукованого стрептозотоцином.

Отримані результати вказують, що цитрат цинку, який додавали до раціону щурів, зумовлює послаблення процесів пероксидації ліпідів у досліджуваних тканинах за рахунок активації системи антиоксидантного захисту. Завдяки його антиоксидантним властивостям він може використовуватися як компонент біологічно активних добавок з метою профілактики діабету.

**Ключові слова:** щурі, антиоксидантна система, цукровий діабет, цитрат цинку.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дана робота є фрагментом НДР «Вивчити біологічні особливості дії цитратів мікроелементів в різні періоди онтогенезу тварин» (№ держ. реєстрації 0116U001407, шифр 35.00.01.02Ф), та «Дослідити особливості впливу цитратів цинку, хрому та магнію на вуглеводний обмін та антиоксидантний статус в організмі тварин» (шифр 35.00.01.02.01Ф).

**Вступ.** Цинк бере участь у багатьох молекулярних внутрішньоклітинних процесах і характеризується регуляторним впливом на проліферацію, диференціацію та функціональну активність різних типів клітин. Тісний зв'язок цинку з гормонами і ферментами пояснює його вплив на вуглеводний, жировий і білковий обміни речовин, на окисно-відновні процеси, на синтетичну здатність печінки. Вважається, що у підтриманні гомеостазу цинку бере участь і підшлункова залоза [17], вивільняючи цинк у кишковий тракт, звідки відбувається реабсорбція мікроелемента в періоди його дефіциту [14]. Установлено, що за умов діабету порушується обмін цинку, особливо в  $\beta$ -клітинах панкреатичних

острівців [13]. Розвиток діабету супроводжується дегрануляцією інсулоцитів і втратою цинку [10, 11]. Це явище слугувало підкріпленням положення про його роль в інкреторній функції підшлункової залози.

Однією з важливих функцій цинку є участь в системі антиоксидантного захисту організму [9, 18]. Цинк здатний активувати синтез у печінці Cu/Zn - залежної СОД [15]. Він може конкурувати з ферумом і купрумом, як антагоністами, за зв'язки з мембранами клітин і зменшувати утворення вільних радикалів, тим самим здійснюючи пряму антиоксидантну дію [20].

Тому **метою** даних **досліджень** було з'ясувати вплив різних кількостей цинку на стан процесів перекисного окиснення ліпідів та активність ферментів антиоксидантного захисту у печінці та підшлунковій залозі щурів за експериментального цукрового діабету індукованого стрептозотоцином.

**Об'єкт та методи дослідження.** Дослідження проведені на білих лабораторних щурах, які перебували в умовах віварію Інституту біології тварин НААН. Робота виконана з дотриманням рекомендацій Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідних та інших наукових цілей (Страсбург, 1986) та «Біоетичної експертизи доклінічних та інших наукових досліджень, що виконуються на тваринах» (Київ, 2006).

Тварини масою тіла від 150 до 170 г були розділені на чотири групи: I група – контрольна, II, III і IV – дослідні. Тварини I і II груп споживали виключно основний раціон. Тваринам III і IV груп протягом місяця до основного раціону додавали розчин цитрату цинку в кількостях 20 і 50 мг Zn/кг маси тіла. У тварин II, III і IV груп на тлі 24-ох годинного голодування був викликаний експериментальний цукровий діабет (ЕЦД) шляхом внутрішньоочеревинного введення стрептозотоцину ("Sigma", США) з розрахунку 45 мг/кг маси тіла. Гіперглікемію виявляли шляхом вимірювання глюкози крові, зібраної

з хвостової вени, за допомогою портативного глюкометра ("Gamma-M").

На 30 добу тварин виводили з експерименту під легким ефірним наркозом. Матеріалом для дослідження були гомогенати тканин печінки та підшлункової залози щурів. Визначали вміст гідропероксидів ліпідів (ГПЛ) за методом, принцип якого полягає в осадженні протеїну трихлороцтовою кислотою з наступним внесенням у середовище тиоціанату амонію [1]. Концентрацію ТБК-активних продуктів вимірювали за допомогою кольорової реакції малонового діальдегіду з тіобарбітуровою кислотою [5]. Активність супероксиддисмутази (СОД, КФ 1.1.15.1.) визначали за методом, принцип якого полягає у відновленні нітротетразолію супероксидними радикалами [4]. Активність глутатіонпероксидази (ГП, КФ 1.11.1.9) визначали за швидкістю окиснення відновленого глутатіону [7]. Активність каталази (КТ, КФ 1.11.1.6) визначали за допомогою здатності пероксиду водню утворювати із солями молібдену стійкий кольоровий комплекс [6]. Активність глутатіонредуктази (ГР, КФ 1.6.4.2) визначали за швидкістю відновлення глутатіону в присутності NADPH [3]. Вміст відновленого глутатіону визначали за рівнем утворення тіонітрофенільного аніону в результаті взаємодії SH-груп глутатіону з 5,5-дитіобіс, 2-нітробензойною кислотою [3]. Одержані цифрові дані обробляли статистично за допомогою комп'ютерної програми «Statistika». Для визначення вірогідних відмінностей між середніми величинами використовували критерій Стьюдента.

**Результати дослідження та їх обговорення.**

Досліджуючи вміст продуктів пероксидного окиснення ліпідів було виявлено зростання їх вмісту у печінці та підшлунковій залозі тварин II групи порівняно з контрольною групою. Зокрема, у підшлунковій залозі вміст ГПЛ вірогідно зріс у 2 рази стосовно I групи (табл. 1). Можливо це пов'язано з активацією процесів ліпопероксидації за умов гіперглікемії. Проте за умов додавання цитрату цинку було відмічено вірогідне зниження вмісту ГПЛ в 1,2 рази

у підшлунковій залозі щурів IV дослідної групи, однак зростання в 1,4 рази у III групі відносно II.

При визначенні вмісту ТБК-активних продуктів було відмічено вірогідне їх зростання в тканинах печінки та підшлункової залози щурів II дослідної групи відносно контрольної групи, відповідно в 1,4 і 1,9 рази. Високий вміст продуктів ПОЛ у тканинах щурів за експериментального цукрового діабету, очевидно, пов'язаний з послабленням зв'язування інсуліну з рецепторами на поверхні клітин. Це призводить до гіперболічної дії антагоніста інсуліну – кортизолу, який посилює процеси пероксидації ліпідів і пригнічує функціонування системи антиоксидантного захисту. Однак в тканинах щурів тварин III та IV груп спостерігалось зниження вмісту ТБК-активних продуктів. Зокрема, їх вміст знижувався у печінці тварин IV дослідної групи в 1,4 рази та підшлунковій залозі тварин III та IV груп, відповідно в 1,3 і 2,5 рази стосовно II групи. Це може бути пов'язано з здатністю цинку стимулювати експресію металопротеїнів у тканині підшлункової залози, які, як відомо, акумулюють гідроокисні радикали та можуть потенційно запобігти деструкції бета-клітин.

Антиоксидантна система (АОС) організму захищає його тканини і клітини від ушкодження вільними радикалами, які безперервно утворюються в живому організмі, а також сприяє відновленню функціонування обмінних процесів. Процеси ПОЛ та функціонування АОС добре збалансовані та працюють за принципом зворотного зв'язку: збільшення рівня антиоксидантів призводить до гальмування вільнорадикального окиснення, а це, у свою чергу, змінює властивості самих ліпідів: у них з'являються легкоокисні фракції, що прискорює процес ПОЛ. При цьому витрачається багато ендogenous антиоксидантів і система повертається до вихідного рівня. Така динамічна рівновага ПОЛ та АОС у біологічних мембранах і рідинах притаманна всім рівням організації живих систем, і є одним із основних показників нормального гомеостазу.

**Таблиця 1** – Вміст продуктів ПОЛ у тканинах щурів з ЕЦД та за пливу цитрату цинку в кількостях 20 і 50 мг/кг маси тіла (M±m; n=7)

Гідропероксида ліпідів, ОЕ/ г				
	I група	II група	III група	IV група
Печінка	0,16±0,010	0,24±0,061	0,15±0,004	0,21±0,026
Підшлункова залоза	0,36±0,029	0,71±0,040***	1,03±0,059****##	0,58±0,016****#
ТБК-активні продукти, нмоль/ г				
Печінка	3,56±0,154	4,88±0,309**	4,23±0,328	3,54±0,049###
Підшлункова залоза	1,52±0,053	2,83±0,024***	2,13±0,040****##	1,14±0,037****##

**Примітки:** \* статистично вірогідні різниці між тваринами II, III і IV груп та тваринами I (контрольної) групи: \* — p < 0,05; \*\* — p < 0,01; \*\*\* — p < 0,001; # — статистично вірогідні різниці між тваринами III і IV груп та тваринами II групи : # — p < 0,05; ## — p < 0,01; ### — p < 0,001.

**Таблиця 2** – Активність супероксиддисмутази та каталази у тканинах щурів з ЕЦД та за пливу цитрату цинку в кількостях 20 і 50 мг/кг маси тіла (M±m; n=7)

	I група	II група	III група	IV група
Супероксиддисмутаза, ум. од./мг протеїну				
Печінка	41,88±1,25	39,37±1,11	55,58±3,95 <sup>***#</sup>	65,04±5,11 <sup>***##</sup>
Підшлункова залоза	38,12±2,25	15,84±0,65 <sup>***</sup>	29,70±1,47 <sup>***##</sup>	34,31±1,20 <sup>###</sup>
Каталаза, ммоль/хв*мг протеїну				
Печінка	7,57±0,37	8,77±0,48	7,42±0,40	9,72±0,09 <sup>***</sup>
Підшлункова залоза	4,07±0,24	5,29±0,43 <sup>***</sup>	6,27±0,11 <sup>***##</sup>	8,56±0,13 <sup>***##</sup>

**Примітки:** \* статистично вірогідні різниці між тваринами II, III і IV груп та тваринами I (контрольної) групи: \* — p < 0,05; \*\* — p < 0,01; \*\*\* — p < 0,001; # — статистично вірогідні різниці між тваринами III і IV груп та тваринами II групи: # — p < 0,05; ## — p < 0,01; ### — p < 0,001.

Головна роль в антиоксидантному захисті клітин відводиться – супероксиддисмутази, яка, дисмутуючи супероксидний аніонрадикал, перетворює його в менш реакційноспроможний пероксид гідрогену. СОД безпосередньо забезпечує обрив вільнорадикальних реакцій у клітинах аеробних організмів на так званій «нульовій» стадії вільнорадикального окислення [8, 12]. Відомо, що активність антиоксидантних ензимів за умов хронічної гіперглікемії може знижуватися внаслідок їх неензиматичного глікозилування [8, 12].

Дані наших досліджень свідчать про вірогідне зниження активності СОД в 2,4 раза у підшлунковій залозі щурів II групи за ЕЦД та невірогідне зниження в тканині печінки. Активність ензиму вірогідно зростала у печінці тварин III і IV груп та знижувалася у підшлунковій залозі тварин III групи у порівнянні з показниками тварин I групи. У порівнянні з показниками активності СОД у тварин II групи виявлено достовірне підвищення активності цього ензиму у тварин III групи, зокрема у печінці – на 41%, підшлунковій залозі – на 87%, а в IV групі, відповідно на 65% і 116%. Дану закономірність можна пояснити тим, що СОД – ензим, який у своєму складі містить цинк, тому навіть за ЕЦД, але при

додатковому вивіюванні сполуки цинку встановлено підвищення його активності.

Активність каталази в підшлунковій залозі щурів дослідних груп вірогідно зростала, зокрема, спостерігалось вірогідне зростання активності КТ у тварин II, III і IV груп, відповідно в 1,3, 1,5 і 2,1 раза у порівнянні з показниками контрольної групи. У тварин III і IV груп спостерігалось зростання активності ензиму, відповідно в 1,2 і 1,6 раза у порівнянні з показниками II групи (**табл. 2**).

У печінці виявлено вірогідне зростання активності КТ лише в IV групі в 1,3 раза у порівнянні з показниками тварин I групи.

Функціонування різних компонентів АОС тісно пов'язане з окремими ланками клітинного метаболізму. Насамперед це стосується активності глутатіонпероксидази, ключового ензиму АОС в організмі тварин. Так, у II групі спостерігалось вірогідне зниження даного ензиму відносно I групи (контрольної) в тканині печінці – в 1,4 раза та у підшлунковій залозі – в 1,3 раза. Крім цього, у печінці тварин виявлено зниження активності цього ензиму в 1,3 раза – в III групі та зростання в 1,2 раза – у IV групі, порівняно із контрольною групою (**табл. 3**).

**Таблиця 3** – Активність глутатіонної системи в тканинах щурів з ЕЦД та за пливу цитрату цинку в кількостях 20 і 50 мг/кг маси тіла (M±m; n=7)

	I група	II група	III група	IV група
Активність глутатіонпероксидази, мкмоль/хв. мг протеїну				
Печінка	9,02±0,34	6,37±0,21 <sup>***</sup>	6,99±0,44 <sup>**</sup>	11,07±0,44 <sup>***##</sup>
Підшлункова залоза	31,31±1,50	24,5±1,21 <sup>**</sup>	30,02±1,93 <sup>#</sup>	29,29±0,84 <sup>##</sup>
Активність глутатіонредуктази, мкмоль/хв. мг протеїну				
Печінка	1,53±0,12	0,82±0,130 <sup>**</sup>	0,81±0,063 <sup>***</sup>	1,86±0,15 <sup>###</sup>
Підшлункова залоза	0,86±0,037	0,61±0,016 <sup>***</sup>	0,73±0,053	0,75±0,023 <sup>***##</sup>
Вміст відновленого глутатіону, ммоль/г				
Печінка	4,60±0,33	1,73±0,06 <sup>**</sup>	6,33±0,269 <sup>***##</sup>	5,41±0,374 <sup>###</sup>
Підшлункова залоза	1,19±0,07	0,59±0,02 <sup>***</sup>	0,74±0,019 <sup>***##</sup>	0,92±0,054 <sup>***##</sup>

**Примітки:** \* статистично вірогідні різниці між тваринами II, III і IV груп та тваринами I (контрольної) групи: \* — p < 0,05; \*\* — p < 0,01; \*\*\* — p < 0,001; # — статистично вірогідні різниці між тваринами III і IV груп та тваринами II групи: # — p < 0,05; ## — p < 0,01; ### — p < 0,001.

Однак, стосовно тварин II групи з ЕЦД виявлено зростання активності ГП у печінці тварин IV групи в 1,7 раза та підшлунковій залозі III і IV груп в 1,2 раза. Ці дані свідчать про пряму залежність між вмістом цинку в раціоні та активністю ГП у тканинах щурів.

Глутатіонредуктаза – широко поширений флавінових ензим, що підтримує високу внутрішньоклітинну концентрацію відновленої форми глутатіону. Для відновлення окисненого глутатіону ГР в якості донорів гідрогену використовує НАДФН, який утворюється в пентозофосфатному шляху у глюкозо-6-фосфатдегідрогеназній реакції [2].

При дослідженні активності ГР в тканині печінки цей ензим був вірогідно нижчий майже в 2 рази відносно контролю в II та III групах (табл. 3). Проте, у тварин IV дослідної групи у тій же тканині активність ГР була вища у 2,2 раза порівняно з II (діабетичною) групою.

Активність ГР у підшлунковій залозі вірогідно менша в II групі на 29,3% та IV – на 12,7% відносно контрольної групи. Однак, порівняно з II групою активність цього ензиму у IV групі більша в 1,2 раза.

Як відомо, цинк відіграє важливу роль у діяльності підшлункової залози, процесах зв'язування

інсуліну з гепатоцитами, синтезі ліпопротеїнів. Внаслідок його нестачі порушується толерантність організму тварин до глюкози.

З джерел літератури відомо, що вміст відновленого глутатіону зменшується порівняно з нормою за умов стрептозотоцинового діабету [19]. Подібне зниження вмісту відновленого глутатіону ми спостерігали у печінці (в 2,6 рази) та підшлунковій залозі (в 2 рази) щурів II групи порівняно з контрольною. У той час відмічено вірогідне зростання вмісту відновленого глутатіону у печінці тварин III групи – в 3,6 раза та в IV групи – у 3,1 раза, а також у підшлунковій залозі тварин III групи – в 1,2 раза та IV групи – в 1,5 раза порівняно до II групи.

**Висновки та перспективи подальших досліджень.** Отримані результати вказують, що цитрат цинку, який додавали до раціону щурів, зумовлює послаблення процесів пероксидації ліпідів у досліджуваних тканинах за рахунок активації системи антиоксидантного захисту. Завдяки його антиоксидантним властивостям він може використовуватися як компонент біологічно активних добавок з метою профілактики діабету, що і стане метою подальших досліджень.

## References

1. Patent 1084681 SSSR, MKI G 01N 33/48. Sposob opredeleniya gidroperekisey lipidov v biologicheskikh tkanyakh / Mironchik VV (SSSR). № 3468369/2813; zayavl. 08.07.82; opubl. 07.04.84, byul. № 13. [Russian].
2. Ataullakhanov FI, Zhabotinskiy AM, Pichugin AB. Zavisimost skorosti funktsionirovaniya pentoznogo puti v eritrotsitakh ot stepeni vosstanovlennogo glutationa. *Biokhimiya*. 1981; 46 (3): 530-40. [Russian].
3. Vlizlo VV, Fedoruk RS, Makar IA, ta in. *Dovidnik: Fiziologo-biokhimični metodi doslidzhen u biologiyi, tvarinnitvi ta veterinarniy meditsini*. Lviv: Vidavnistvo «VMS», 2004. 399 s. [Ukrainian].
4. Dubinina EE, Salnikova LA, Efimova LF. Aktivnost i izofermentnyy spektr superoksiddismutazy eritrotsitov i plazmy krovii cheloveka. *Laboratornoe delo*. 1983; 10: 30-3. [Russian].
5. Korobeynikova EN. Modifikatsiya opredeleniya POL v reaktsii s TBK. *Laboratornoe delo*. 1989; 7: 8-10. [Russian].
6. Korolyuk MA, Ivanova LI, Mayorova IG, Tokarev VE. Metod opredeleniya aktivnosti katalazy. *Laboratornoe delo*. 1988; 1: 16-8. [Russian].
7. Moin VM. Prostoy i spetsificheskyy metod opredeleniya aktivnosti glutationperoksidazy v eritrotsitakh. *Laboratornoe delo*. 1986; 12: 724-7. [Russian].
8. Stefanov AV, Derimedved LV, Churilova IV, i dr. *Klinikoeksperimentalnoe obosnovanie primeneniya preparatov superoksiddismutazy v meditsine*. Kharkov: Izd-vo NFaU «Zolotyie stranitsy», 2004. 288 s. [Russian].
9. Bun SD, Guo YM, Guo FC, Ji FJ, Cao H. Influence of organic zinc supplementation on the antioxidant status and immune responses of broilers challenged with *Eimeria tenella* *Poultry Science*. 2011; 90 (6): 1220-6. DOI: 10.3382/ps.2010-01308.
10. Eizirik DL, Darville MI. Beta-cell apoptosis and defence mechanisms: lesions from type 1 diabetes. *Diabetes*. 2001; 50 (Suppl 1): 64-9.
11. Greenblatt HM, Feinberg H, Tucker PA, Shoham G. Carboxipeptidase A: native, zinc-removed and mercury-replaced forms. *Acta Crystallogr D Biol Crystallogr*. 1998; 54 (Pt 3): 289-305.
12. Recent Advances and Clinical Application. Abstracts. *International conference on Superoxide Dismutase*. Institut Pasteur. Paris, May 1-15, 1998. 125 p.
13. Kambe T, Yamaguchi-Iwai Y, Sasaki R, Nagao M. Overview of mammalian zinc transporters. *Cell Mol Life Sci*. 2004; 61: 49-68. DOI: 10.1007/s00018-003-3148-y.
14. Krebs NF. Overview of zinc absorption and excretion in the human gastrointestinal tract. *J Nutr*. 2000; 130: 1374-7.
15. Kulikowska-Karpińska E, Moniuszko-Jakoniuk J. Lead and Zinc Influence on Antioxidant Enzyme Activity and Malondialdehyde Concentrations. *Polish Journal of Environmental Studies*. 2001; 10 (3): 161-5.

16. Marcellini F, Giuli C, Papa R, et al. Zinc status, psychological and nutritional assessment in old people recruited in five European countries: Zincage study. *Biogerontology*. 2006; 7 (5-6): 339–45.
17. McClain CJ, The pancreas and zinc homeostasis. *J Lab Clin Med*. 1990; 116: 275–6.
18. Powell SR. The Antioxidant properties of zinc. *J Nutr*. 2000; 130: 1447S–54S.
19. Raza H, Prabu SK, John A, Avadhani NG. Impaired mitochondrial respiratory functions and oxidative stress in streptozotocin-induced diabetic rats. *International Journal of Molecular Sciences*. 2011; 12 (5): 3133–47. doi: 10.3390/ijms12053133
20. Tate DJ, Miceli MV, Newsome DA. Zinc protects against oxidative damage in cultured human retinal pigment epithelial cells. *Free Radic Biol Med*. 1999; 26: 704–13.

УДК 546.47; 678.048

### **ВЛИЯНИЕ ЦИТРАТ ЦИНКА НА АНТИОКСИДАНТНУЮ ЗАЩИТУ В ПЕЧЕНИ И ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЕ КРЫС ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ДИАБЕТЕ**

*Сливинская А. Н.*

**Резюме.** В статье представлены данные о действии цитрата цинка на активность ферментов антиоксидантной системы и содержание восстановленного глутатиона и продуктов перекисного окисления липидов в тканях печени и поджелудочной железе крыс при экспериментальном сахарном диабете индуцированном стрептозотоцином.

Полученные результаты указывают, что цитрат цинка, который добавляли в рацион крыс, вызывает ослабление процессов ПОЛ в исследуемых тканях за счет активации системы антиоксидантной защиты. Благодаря его антиоксидантным свойствам он может использоваться как компонент биологически активных добавок с целью профилактики диабета.

**Ключевые слова:** крысы, антиоксидантная система, сахарный диабет, цитрат цинка.

UDC 546.47; 678.048

### **Zinc Citrate Influence on Antioxidant Defence in Rats' Liver and Pancreatic Gland during Experimentally Diabetes**

*Slivinska O. M.*

**Abstract.** The purpose of the article is to present data towards the zinc citrate action of on the activity of antioxidant system enzymes and the content of reduced glutathione and products of peroxide oxidation of lipids in liver and pancreatic tissues of rats under the condition of experimental streptozotocin – induced diabetes mellitus. The experiment was conducted on white laboratory rats, which were divided into four groups: I – the control group, II, III and IV – the experimental groups. Animals of the 3rd and 4th groups received zinc citrate solution in amount of 20 and 50 mg Zn/kg bodyweight dosage to a basic diet during a month. Experimental diabetes mellitus was induced in animals of all experimental groups after 24-hour fasting.

Antioxidant defence indicators were determined in the homogenates of the liver and pancreas of the rats. There was a decrease in the activity of enzymes AOC and the content of reduced glutathione in tissues of animals of the group II compared to the group I – control, but in animals of groups III and IV the growth of the studied indices compared to the control group was observed.

Researching the content of lipid hydroperoxides and TBC-active products in tissues of rats, the growth of their content in animals of the experimental group II compared to the control group was noticed. At the same time, in animals of III and IV groups, the levels of these indices were normalized, indicating the activation of antioxidant processes under the action of zinc citrate.

The obtained results indicate that zinc citrate added to the diet of rats causes a decrease in lipid peroxidation processes in the studied tissues due to the activation of the antioxidant system. Due to its antioxidant properties, it can be used as a component of biologically active additives to prevent diabetes.

**Keywords:** rats, antioxidant system, diabetes mellitus, zinc citrate.

Стаття надійшла 12.08.2017 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs02.04.194

УДК 611.44.018.08:616.395-092.9

Хоменко І. В., Бумейстер В. І.

## ВПЛИВ КЛІТИННОЇ ДЕГІДРАТАЦІЇ НА ГІСТОХІМІЧНІ ЗМІНИ ПАРЕНХИМИ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ ЩУРІВ

Сумський державний університет, Медичний інститут,  
Кафедра морфології (зав. кафедри професор В. І. Бумейстер)

innakhomenko22@gmail.com

У даній статті розглянуті морфологічні зміни тканини щитоподібної залози в результаті гістохімічного дослідження. Під час експерименту лабораторних щурів утримували в певних умовах для моделювання клітинної дегідратації легкого та важкого ступеня. Для експерименту було взято матеріал з правої частки органу після чого готували гістохімічні препарати. Результати дослідження показали, що за умов клітинної дегідратації легкого ступеня відзначається незначне порушення будови фолікулярного апарату, збільшення кількості строми, збільшення дегенеративних структур в паренхімі залози, при цьому морфофункціональна активність щитоподібної залози також дещо збільшується, особливо спочатку експерименту. Більш значні порушення гістоархітекτονіки відбуваються в умовах клітинної дегідратації важкого ступеня, так як значна частина фолікулів має морфологічні ознаки гіпофункціонального стану.

**Ключові слова:** щитоподібна залоза, морфологія, гістохімія, дегідратація.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дане дослідження є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри морфології медичного інституту Сумського державного університету «Закономірності вікових і конституціональних морфологічних перетворень за умов впливу ендо- і екзогенних чинників і шляхи їх корекції», № держ. реєстрації 0113U001347.

**Вступ.** Захворювання щитоподібної залози (ЩЗ) займає одне з перших місць серед всієї ендокринної патології [1, 2, 4]. Цей орган забезпечує нормальний перебіг адаптаційних процесів з новонародженого періоду. Численні дослідження і клінічні спостереження щодо захворювань щитоподібної залози узагальнені в багатьох роботах українських та зарубіжних авторів, але досягнуті успіхи в діагностиці та лікуванні не змогли радикально вирішити проблему в цілому. Результати не можуть вважатися задовільними в силу високої захворюваності та розвитку важких ускладнень. Основними

факторами, що призводять до різної патології щитоподібної залози є: дефіцит йоду або, в меншій мірі, його надлишок, вплив радіації, токсинів, інших несприятливих екологічних факторів, генетичний фактор, аутоімунні процеси, дисфункція гіпоталамо-гіпофізарної області, хірургічні, медикаментозні чинники, тощо.

Щитоподібна залоза має велике значення для нормальної життєдіяльності організму, і є самим великим ендокринним органом, який також серед ендокринних залоз з'являється першим в процесі ембріогенезу. Залоза зазвичай складається з двох часточок з'єднаних перешийком та знаходиться на передній поверхні шиї. Будучи надзвичайно чутливим до впливу різних чинників природно-соціального середовища, щитоподібна залоза є однією з центральних ланок у гормональній регуляції адаптивних процесів.

Щитоподібна залоза, маючи порівняно «просту» базову структуру в залежності від рівня активності та періоду онтогенезу, проявляє різноманітні форми морфологічної організації, функціональна інтерпретація яких не завжди однозначна [11]. Уявлення про будову та функцію ЩЗ були сформовані у процесі багатовікової історії її вивчення. Сучасні експериментальні та технічні можливості дослідження органу надали інформацію про структурно-функціональні особливості ЩЗ та чисельні взаємозв'язки її структур на різних рівнях організації [8, 9, 10]. Тому, вивчення щитоподібної залози викликає науковий інтерес і саме цей орган є об'єктом нашого дослідження. Змодельована клітинна дегідратація викликала морфологічні зміни залози, які були нами досліджені. Клітинне зневоднення, водне виснаження або істинна дегідратація, це один з видів порушення водного обміну, який характеризується недостатністю загальної рідини завдяки переважній втраті води ніж електролітів, і супроводжується гіперосмією плазми і дегідратацією клітин.

**Метою даного дослідження** стало виявлення гістохімічних особливостей щитоподібної залози в

умовах клітинної дегідратації легкого та важкого ступенів.

**Матеріали і методи дослідження.** При моделюванні клітинної дегідратації легкого та важкого ступенів ми проводили експериментальне дослідження на 24 білих безпородних лабораторних статевозрілих щурах-самцях, отриманих із віварію медичного інституту Сумського державного університету. Ці тварини були обрані для нашого експерименту, тому що будова та функціональний стан щитоподібної залози щурів та людини мають значну схожість. На етапі експериментальної клітинної дегідратації тварини поділялись на дві серії. До першої серії належали тварини, яким моделювався легкий ступінь дегідратації, до другої – тварини, які знаходились в умовах важкого ступеню дегідратації.

Клітинна дегідратації моделювалась шляхом отримання тваринами в своєму раціоні сухого корму, в якості пиття 1% хлорид натрію по 3 мл, 3 рази на добу. Легкий ступінь зневоднення досягався на десяту добу, важкий - відбувався на тридцятую добу дослідження.

Для гістохімічного дослідження під час забору біоматеріала була відокремлена права частка щитоподібної залози. Одержану тканину фіксували в 10% розчині нейтрального формаліну протягом 24 годин. Після фіксування препарати промивали протягом години під проточною водою. Існує велика кількість способів виготовлення гістологічних препаратів [3, 5], але проводку і виготовлення парафінових блоків здійснювали за допомогою загальноприйнятої методики [6, 7]. Далі на санному мікротомі MC-2 виготовлялися парафінові серійні зрізи товщиною 8 – 10 мкм. Субкапсулярну та проміжну ділянки залози забарвлювали гематоксилін-еозин. Отримані гістологічні та гістохімічні препарати фотографували та досліджували на цифровому морфометричному комплексі, який складається з біокулярного мікроскопу та цифрової системи, за допомогою якої виводилось зображення на екран «SEO Scan ICX 285 AK-F IEE-1394». Гістохімічний метод дає змогу вивчити механізм та специфічність PAS – реакції.

Утримання тварин та експерименти проводилися відповідно до положень «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментів та інших наукових цілей» (Страсбург, 2005), «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах», ухвалених V національним конгресом з біоетики (Київ, 2013).

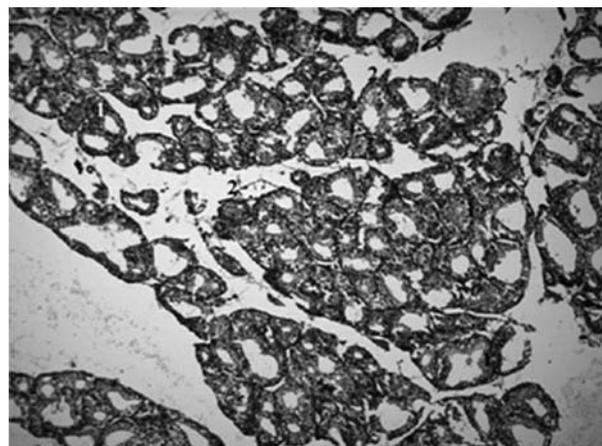
**Результати досліджень та їх обговорення.** Гістологічна будова щитоподібної залози представляє значний інтерес у науковців, а вивчення її морфофункціональної будови підтверджує, що цей орган дуже сприятливий до різних факторів, саме

тому зміна в структурі щитоподібної залози має таке дослідницьке значення. У щитоподібній залозі щурів є чіткий розподіл паренхіми на периферичну та центральні ділянки. У периферичній ділянці фолікули мають більші розміри, С-клітини відсутні, а в центральній – фолікули дрібні з великою кількістю С-клітин.

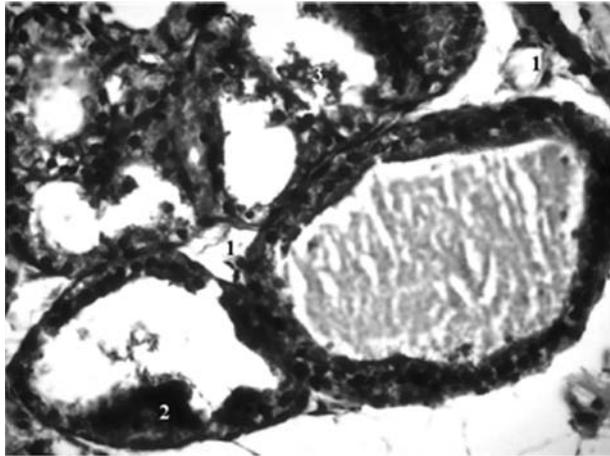
Гістологічне дослідження щитоподібної залози тварин, які перебували в умовах клітинної дегідратації легкого ступеню, показує збереження розподілу тканини органу на центральну та периферичну частини. Помітний помірно виражений набряк міжчасточкової строми, відбувається розширення кровоносних судин. Фолікули мають переважно середні розміри. Слід відмітити низький рівень накопичення колоїду у просвітах фолікулів, а також його розрідженість та низьку інтенсивність забарвлення за допомогою PAS – реакції, що підтверджується даними морфометрії (рис. 1).

Тироцити мають призматичну форму, їх висота достовірно не відрізняється від показників контрольної групи. У просвіті незначної частини фолікулів міститься десквамований фолікулярний епітелій, окремі фолікули зазнають руйнувань. У тканині щитоподібної залози спостерігається збільшення фолікулів-сателітів та інтрафолікулярних бруньок, що говорить про підвищення проліферативної активності (рис. 2).

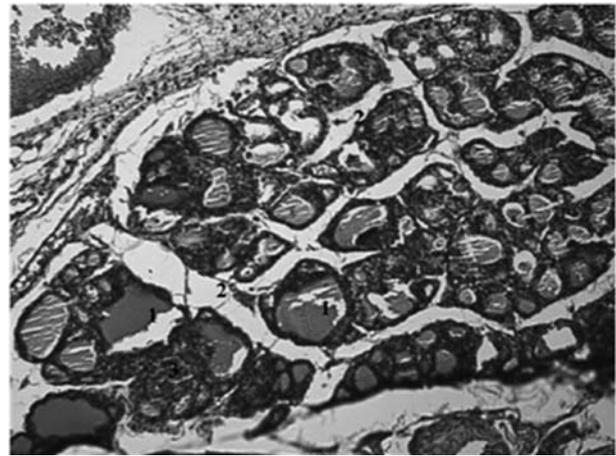
Після 10 днів експерименту клітинної дегідратації легкого ступеню у щитоподібній залозі відмічається посилення відмінності між центральними часточками та периферичними. За рахунок набряку та збільшення розмірів частини фолікулів, гістологічна структура фолікулярних часточок порушується. У таких фолікулах спостерігається накопичення



**Рис. 1.** Щитоподібна залоза щура при клітинній дегідратації легкого ступеня, 10 день експерименту. Забарвлення PAS - реакція. Збільшення x100.  
1 - фолікули з ознаками проліферації, 2 - розмежування часточок набряклого строמוю



**Рис. 2.** Щитоподібна залоза щура при клітинній дегідратації легкого ступеня, 10 день експерименту. Забарвлення PAS - реакція. Збільшення x400.  
1 – набряк міжфолікулярної строми, 2 – інтрафолікулярні бруньки, 3 – десквамований епітелій



**Рис. 3.** Щитоподібна залоза щура при клітинній дегідратації важкого ступеня 30 день експерименту. Забарвлення PAS - реакція. Збільшення x100.  
1 – периферійні фолікули, 2 – набряк строми, 3 – ділянки паренхіматозної будови

густого, яскравого колоїду, який містить багато глікопротеїнів та глікозаміногліканів. Тироцити високі, призматичні, їх цитоплазма прозора, розширена, балоноподібна. Перифолікулярні капіляри повнокровні, різко розширені. Частина фолікулів має ознаки деструктивних змін.

В умовах моделювання клітинної дегідратації важкого ступеню, при гістологічному дослідженні щитоподібної залози, виявлено зростання кількості великих фолікулів з густим яскраво рожевим колоїдом на периферії часточок, що підкреслює різницю між центральною та периферійною частинами залозистої тканини. Виявляються ділянки тканини

залози паренхіматозної будови з дрібними фолікулами (**рис. 3**).

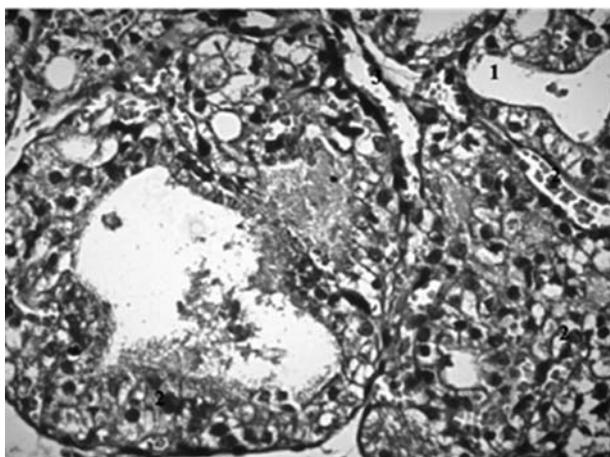
Дисциркуляторні порушення тканини щитоподібної залози виходять на перший план: сильно виражений набряк як стромального, так і клітинного компоненту, відмічається повнокров'я судин і дрібні крововиливи (**рис. 4**).

Фолікулярний епітелій об'ємний, збільшений у розмірах, має світлу цитоплазму, активно десквамується, частини фолікулів руйнуються. Необхідно відмітити, що відбувається склеротизація міжфолікулярної і міжчасточкової строми.

#### Висновки

1. При клітинній дегідратації легкого ступеня, ми спостерігаємо помірне порушення будови фолікулярного апарату, незначне зростання кількості волокнистої строми та дегенеративних структур у паренхімі залози, а морфофункціональна активність залози навіть дещо підвищується, особливо у першій фазі експерименту.
2. Дослідження матеріалу отриманого в умовах клітинної дегідратації важкого ступеню показує, що відбувається порушення гістоархітекtonіки, тому що значна частина фолікулів має морфологічні ознаки гіпофункціонального стану. Також спостерігається виразний набряк усіх гістологічних структур та склеротизація строми залози.

**Перспективи подальших досліджень.** У подальших дослідженнях планується вивчення морфофункціональних змін щитоподібної залози під час моделювання позаклітинної дегідратації за допомогою растрової мікроскопії, а також з використанням гістологічних і морфологічних методів дослідження.



**Рис. 4.** Щитоподібна залоза щура при клітинній дегідратації важкого ступеня 30 день експерименту. Забарвлення PAS - реакція. Збільшення x400.  
1 - фолікули з ділянками оголеної мембрани, 2 – різко виражений набряк тироцитів, 3 – розширені гемокapіляри

## References

1. Valdina EA. *Zabolevaniya shchitovidnoy zhelezy*. Seriya «Sputnik vracha». 3-e izd. SPb : Piter, 2006. 368 s. [Russian].
2. Dedov II, Sviridenko NYu. Strategiya likvidatsii yoddefitsitnykh zabolevaniy v Rossiyskoy federatsii. *Problemy endokrinologii*. 2001; 47 (6): 3-12. [Russian].
3. Zharkov VP, Lunkov VD. Bystroe gistokhimicheskoe okrashivanie gistologicheskikh preparatov. *Arkhiv anatomii, gistologii i embriologii*. 1990; 99 (12): 54-60. [Russian].
4. Kasatkina EP. Diffuznyy netoksicheskiy zob. *Problemy endokrinologii*. 2001; 47 (4): 3-6. [Russian].
5. Lilli R. *Patogistologicheskaya tekhnika i prakticheskaya gistokhimiya*. M : Mir, 1974. 957s. [Russian].
6. Maltsev VI, Alyabeva VM, Efimtseva TK. Osnovnye dokumenty klinicheskikh ispytaniy. *Ukrayinskiy medichniy chasopis*. 2001; 6 (26): 17-33. [Russian].
7. *Mikroskopicheskaya tekhnika: Rukovodstvo dlya vrachey i laborantov*. Pod red DS Sarkisova, YuL Perova. M : Meditsina, 1996. 542 s. [Russian].
8. Mishunina TM, Kalinichenko OV. Osoblivosti folikulyarnoy budovi tkanini shchitopodibnoyi zalozi ta proniklivist membran mitokhondriy, vidilenikh z neyi. *Endokrinologiya*. 2008; 13 (1): 35-44. [Ukrainian].
9. Fedchenko NP, Bondarenko AA, Garets VI. Sovremennye aspekty strukturno-funktsionalnoy organizatsii shchitovidnoy zhelezy. *Ukrayinskiy morfologichniy almanakh*. 2008; 6 (1): 161-4. [Russian].
10. Toda S, Aoki S, Suzuki K, Koike E, Ootani A, Watanabe K, Koike N, Sugihara H. Thyrocytes, but not C cells, actively undergo growth and folliculogenesis at the periphery of thyroid tissue fragments in three-dimensional collagen gel culture. *Cell Tissue Res*. 2003; 312: 281-9. PMID: 12733056. <https://doi.org/10.1007/s00441-003-0718-0>.
11. Behrends J, Clément S, Pajak B, et al. Normal thyroid structure and function in rhophilin 2-deficient mice. *Mol Cell Biol*. 2005; 25 (7): 2846-52.

УДК 611.44.018.08:616.395-092.9

### ВЛИЯНИЕ КЛЕТЧНОЙ ДЕГИДРАТАЦИИ НА ГИСТОХИМИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ПАРЕНХИМЫ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ КРЫС

Хоменко И. В., Бумейстер В. И.

**Резюме.** В статье рассмотрены морфологические изменения ткани щитовидной железы в результате гистохимического исследования. Во время эксперимента лабораторных крыс содержали в определенных условиях для моделирования клеточной дегидратации легкой и тяжелой степени. Для эксперимента была взята правая доля щитовидной железы, а с полученного материала готовили гистохимический препарат. Результат исследования показал, что в условиях клеточной дегидратации легкой степени отмечается незначительное нарушение строения фолликулярного аппарата, увеличение количества стромы, а также рост дегенеративных структур в паренхиме железы, при этом морфофункциональная активность щитовидной железы несколько увеличивается, особенно в начале эксперимента. Нарушение гистоархитектоники происходит в условиях клеточной дегидратации тяжелой степени, так как значительная часть фолликулов имеет морфологические признаки гипофункционального состояния.

**Ключевые слова:** щитовидная железа, морфология, гистохимия, дегидратация.

UDC 611.44.018.08:616.395-092.9

### Influence of Mild and Severe Cellular Dehydration on Histochemical Changes in the Thyroid Parenchyma of Rats

Khomenko I. V., Boomeister V. I.

**Abstract.** Ukrainian and foreign authors pay extra attention to the examination of thyroid gland diseases and summarize their observations in numerous studies and clinical articles. However, the progress achieved in diagnosis and treatment cannot solve the problem completely. The results cannot be considered satisfactory due to the high morbidity and development of severe complications. The main factors that lead to different pathology of the thyroid gland are: iodine deficiency or, at least its toxicity, radiation influence, toxins, other negative environmental factors, genetic factor, autoimmune processes, Hypothalamus-pituitary area dysfunction, surgical and medicated factors, etc.

Thyroid gland plays an important role in normal functioning of the human organism. Exactly thyroid gland among the endocrine glands appears to be the first in the process of embryogenesis.

Thyroid gland, which has relatively «simple» basic structure, depending on the activity level and period of the ontogeny, shows various forms of morphological organization, functional interpretation of which is not always definitive. That is why, thyroid gland research attracts scientific interest and this particular organ is the object of our research.

The main aim of our experiment is to examine thyroid gland tissue of rats with the help of histochemical method in conditions of light and severe Cellular dehydration. These particular animals were chosen for our experiment, because the structure and functional condition of rat's and human's thyroid glands have significant similarity.

For the histochemical study during the collection of biomaterials the right share of the thyroid gland was separated.

Collected tissue was fixed in 10% solution of neutral formalin solution during 24 hours. After fixation the specimens had been washed under the flowing water during an hour. Construction and production of the paraffin blocks were carried out using the generally accepted method. Further, on the microtome MS-2 there were made series of paraffin cuttings with a thickness of 8-10 microns. Subcapsular and intermediate areas of thyroid were colored with haematoxylin-eosin. Received histochemical specimens were pictured and examined with the digital morphometric complex.

As result of the study it was found out that under conditions of light and severe cellular dehydration there is a slight disorder in the structure of the follicular apparatus, the amount of stroma increases, as well as the amount of degenerative structures in the glandular parenchyma, thus morphofunctional activity of thyroid increased slightly, especially since the beginning of the experiment. The preservation of the division of organ tissues into central and peripheral parts is present. Proliferous activity did increase.

The histoarchitecture disorder occurs in conditions of cellular dehydration of severe degree, because the significant part of the follicles has morphological signs of hypofunctional condition, also there is a distinct swelling of all histological structures and sclerotization of the stroma of the gland. Discirculatory disorder of the thyroid tissue is at the forefront: severe edema of both the stromal and the cellular component, marked by vascular congestion and small hemorrhaging.

**Keywords:** thyroid gland, morphology, histochemistry, dehydration.

Стаття надійшла 11.08.2017 р.

*Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування*

DOI: 10.26693/jmbs02.04.199

УДК 616.127:616.39-056-02 «46»:615.387:57.086.13]:[611.018.5:618.48

Чернявская Е. А., Бабийчук В. Г.

## ОСОБЕННОСТИ СТРУКТУРНОЙ ОРГАНИЗАЦИИ МИОКАРДА СТАРЫХ КРЫС С МОДЕЛЬЮ АЛИМЕНТАРНОГО ОЖИРЕНИЯ НА ФОНЕ ВВЕДЕНИЯ КРИОКОНСЕРВИРОВАННЫХ ЯДРОСОДЕРЖАЩИХ КЛЕТОК КОРДОВОЙ КРОВИ

Институт проблем криобиологии и криомедицины НАН Украины,  
Харьков

elena\_chernyavskaya@ukr.net

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. На экспериментальной модели алиментарного ожирения изучены гистологические особенности состояния тканей и сосудов сердца, проведена гистохимическая оценка состояния коллагеновых и эластических волокон миокарда старых крыс до и после введения криоконсервированных ядросодержащих клеток кордовой крови человека. Установлено, что на фоне введения препарата отмечалась тенденция к нормализации гистологической структуры сердца старых животных с моделью алиментарного ожирения. Положительное влияние сохранялось и в отдаленные сроки экспериментальных исследований.

**Ключевые слова:** алиментарное ожирение, ядросодержащие клетки кордовой крови, кардиомиоциты, кардиосклероз, липидоз.

**Связь работы с научными программами, планами, темами.** Данная работа выполнена в рамках научной темы ИПК и К НАН Украины «Формування адаптаційних 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, 2016-2020 гг.

**Введение.** В последние годы ожирение является одной из самых актуальных проблем современного здравоохранения. За несколько последних десятилетий распространенность ожирения и избыточной массы тела резко увеличилась как в развитых, так и в развивающихся странах [5]. Наиболее распространенной формой является ожирение с первичным (алиментарным) фактором патогенеза [7]. Главную причину развития и прогрессирования алиментарного ожирения (АО) ученые видят в нарушении энергетического баланса

между потребляемыми и расходуемыми калориями, что связано с высококалорийным питанием, нарушением пищевого поведения, повышенным содержанием в пище жиров и сахаров, низким содержанием витаминов, минералов и других микроэлементов [6]. Другим важным патогенетическим фактором развития АО считают сидячий образ жизни, низкую физическую активность и прогрессирующую гипокинезию во всех сферах жизни современного человека. При АО происходят метаболические, дисгормональные, гемодинамические изменения в организме, которые влияют на сердечную мышцу, вызывая ее структурные и функциональные изменения [1].

В настоящее время продолжается поиск новых концептуальных подходов к патогенетической терапии ожирения [1, 6]. Научные исследования последних лет подтверждают высокий потенциал применения в медицине кордовой крови, содержащей гемопоэтические стволовые клетки [4]. Кордовая кровь является важным источником биологически активных веществ и стволовых клеток, которые успешно используются при лечении различного рода патологических состояний, в том числе и заболеваний сердечно-сосудистой системы [2], часто сопровождающих АО.

На сегодняшний день исследования, касающиеся изучения механизмов действия препаратов, полученных из кордовой крови на адаптационно-компенсаторные резервы организма экспериментальных животных при АО, отсутствуют. Поэтому большой теоретический и практический интерес представляет возможность коррекции структурно-функциональных нарушений тканей и сосудов миокарда экспериментальных животных при АО с помощью введения криоконсервированных ядросодержащих клеток кордовой крови (ЯСК КК).

**Цель исследования** – оценка морфологического состояния тканей и сосудов миокарда у экспериментальных старых животных с моделью АО

до и после введения криоконсервированных ЯСК КК.

**Объект и методы исследования.** Исследования были выполнены на белых старых 24-месячных нелинейных крысах-самцах.

Эксперименты проведены в соответствии с «Общими принципами работы на животных», одобренными V Национальным конгрессом по биоэтике (Киев, 2013) и согласованными с положениями «Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей» (Страсбург, 1986).

Животные были разделены на три группы (n = 7 в каждой): 1 – интактная; 2 – крысы с моделью АО; 3 – животные с АО на фоне введения криоконсервированных ЯСК КК.

АО моделировали по методике В.Г. Баранова путем содержания животных на гиперкалорийном рационе [3]. Наличие ожирения определяли по достоверному увеличению весо-ростового показателя – индекса Ли, который является точным математическим показателем степени ожирения у крыс и рассчитывается по формуле:

$$\frac{\sqrt[3]{\text{вес тела (в граммах)}}}{\text{длина от носа до анального отверстия, (в см)}} \times 1000.$$

Величина индекса более 300 свидетельствует о наличии ожирения.

Крысам с АО вводили готовый препарат криоконсервированных ЯСК КК, полученный в ИПК и К НАН Украины, который представляет собой взвесь криоконсервированных ЯСК КК в аутоплазме с концентрацией стволовых CD34<sup>+</sup> клеток 2 – 4 × 10<sup>5</sup> в 1мл. Размороженные ЯСК КК вводили однократно внутривентриально, в дозе 3×10<sup>5</sup> CD34<sup>+</sup>-клеток в расчете на килограмм массы тела животного.

Животных всех групп выводили из эксперимента путем декапитации на 7-е и 30-е сутки после введения ЯСК КК. Сразу после этого сердце животного разрезали в поперечном направлении по венечной борозде, выделенную каудальную часть (желудочки) исследовали гистологическими и гистохимическими методами [8].

Материал фиксировали в 10 % растворе нейтрального формалина, обезжизняли в спиртах возрастающей концентрации (от 50° до 100°), пропитывали смесью спирта и ксилола (1:1), ксилолом, смесью ксилола и парафина (1:1), парафином после чего заключали в парафиновый блок.

С помощью санного микротомы «Reichert» (Австрия) изготавливали гистологические срезы (толщиной 5-7 мкм) в плоскости, перпендикулярной длинной оси сердца. После депарафинирования в ксилоле срезы окрашивали гематоксилином

Ганзена и эозином, помещали в полистирол под покровное стекло.

Окрашку соединительной ткани выполняли по методу Ван Гизон с использованием красителя пикрофуксина (насыщенный раствор пикриновой кислоты и 1 % раствор кислого фуксина в соотношении 1:10). При этом докраску клеточных ядер проводили железным гематоксилином Вейгерта, после чего срезы помещали в полистирол под покровное стекло.

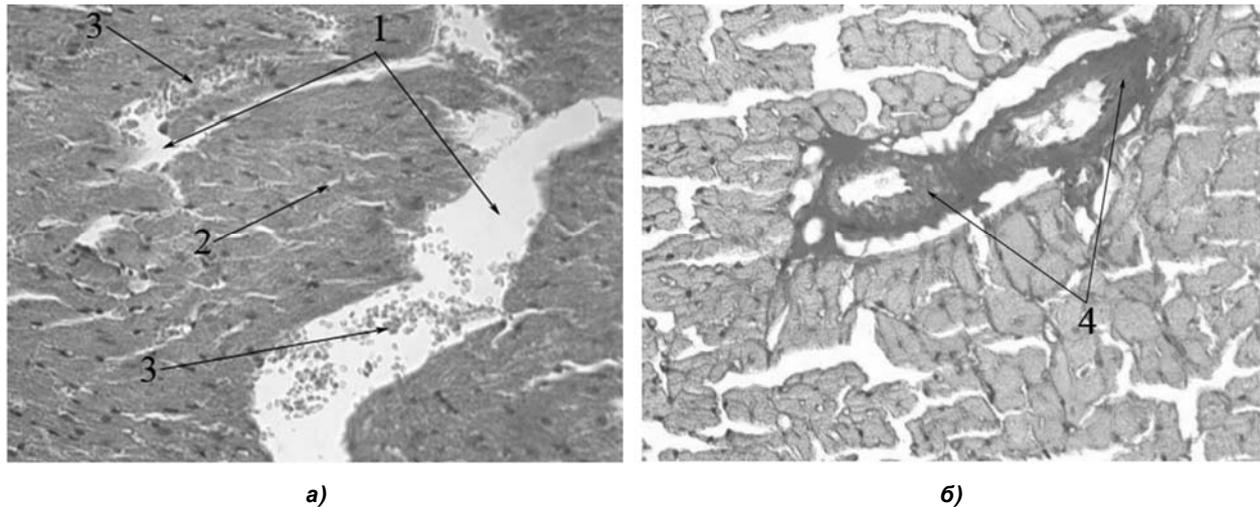
Кроме стандартных гистологических исследований, для выявления липидов, проводили окрашивание поперечных срезов желудочков сердца гистохимическим методом с использованием красителя масляного красного (судан красный 5В). Методика окрашивания липидов выполнена в соответствии с рекомендациями изготовителя набора «Масляный красный О» (Bio-Optica Milano SpA, Италия, № 04-220923). Для сохранения фосфолипидов выделенные фрагменты сердца экспериментальных животных фиксировали в кальций-формоловом растворе по Бейкеру (10 мл 40% формалина, 90 мл дистиллированной воды, 1 г хлорида кальция). Срезы толщиной 5 мкм получали на замораживающем микротоме с использованием крио-спрея (Bio-Optica Milano SpA, Италия, 08-SPRAY), и помещали в желатин под покровное стекло. Нейтральные триглицериды и липиды окрашивались в красный цвет.

Исследования и микрофотографирование гистологических срезов проводили в световом микроскопе AxioStar Plus (Carl Zeiss, Германия) с использованием цифровой фотокамеры Canon Power Shot A610 и компьютерной программы AxioVision Rel. 4.6 (Carl Zeiss Imaging Solution GmbH, Германия), а также в исследовательском микроскопе Olympus BX63 (Olympus Corporation, Япония) с использованием цифровой фотокамеры Olympus DP73 и компьютерной программы CellSens Dimension (Olympus Soft Imaging Solution GmbH, Германия). Разрешение полученных изображений 898×673 и 1600×1200 пикселей при увеличениях микроскопов ×200, ×400 (окуляр 10<sup>x</sup>, объективы 20<sup>x</sup>, 40<sup>x</sup>).

#### Результаты исследований и их обсуждение.

Результаты гистологического исследования тканей миокарда интактных животных подтвердили адекватность применяемых методик. Структурная организация сердечной мышцы соответствовала норме.

В срезах ткани миокарда старых крыс с моделью АО между группами мышечных клеток наблюдалось скопление большого количества жировых клеток, имеющих вид прозрачных пузырьков. В местах разрастания жировой клетчатки миокардиоциты были истончены и атрофированы

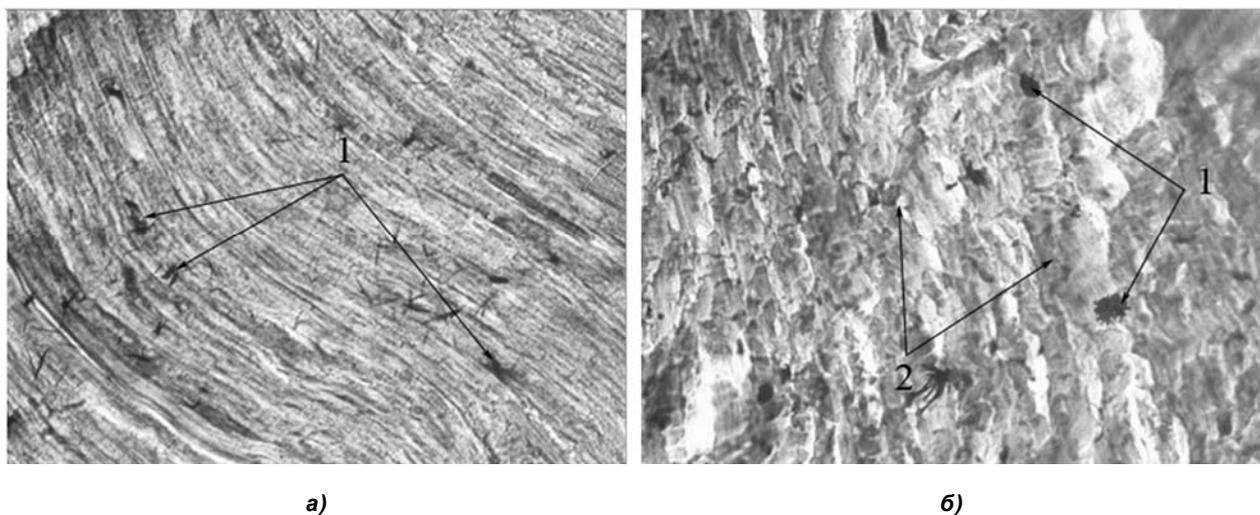


**Рис. 1.** Участки миокарда левого желудочка старых крыс с моделью АО:  
**а)** разрастание жировой клетчатки (1) между атрофированными миокардиоцитами (2), диапедезные кровоизлияния (3). Окраска гематоксилином и эозином,  $\times 400$ ; **б)** разрастание волокнистых структур стромы (4). Окраска пикрофуксином по Ван Гизон,  $\times 400$

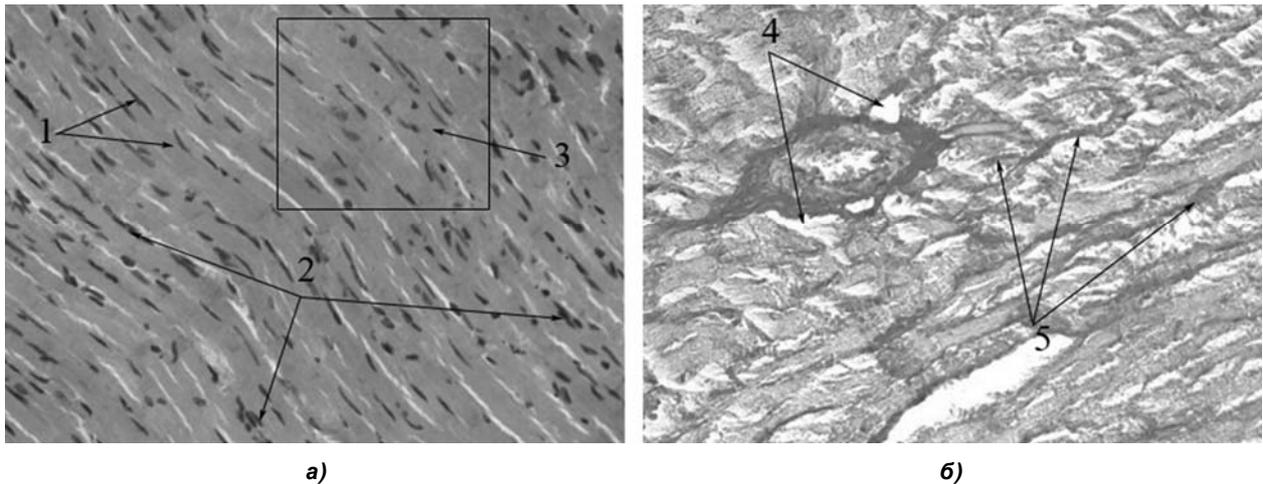
(рис. 1, а). Определялись также диапедезные кровоизлияния и повсеместное разрастание волокнистых структур стромы (кардиосклероз), особенно вокруг крупных кровеносных сосудов (рис. 1, б).

При окраске масляным красным в срезах ткани миокарда старых крыс с моделью АО обнаруживалось мелкодисперсное распределение жировых капель в набухших кардиомиоцитах, цитоплазма которых на отдельных участках была полностью замещена ними. На этом фоне встречались редкие крупные жировые капли красного цвета, свидетельствующие о крупнокапельном ожирении (рис. 2, а, б).

Таким образом, морфологическая картина сердечной мышцы старых животных с АО свидетельствовала о наличии признаков развития нарушенного кровообращения: полнокровие и тромбоз сосудов, диапедезные кровоизлияния, гипертрофия миокарда, интерстициальный и периваскулярный отеки, разрастание волокнистых структур стромы (очаговый кардиосклероз). Степень выраженности АО, выявляемого при помощи специфической окраски на нейтральные жиры масляным красным, у старых животных была высокой. Это проявлялось крупнокапельным ожирением на фоне пылевидного и мелкокапельного ожирения.



**Рис. 2.** Участки миокарда левого желудочка старых крыс с моделью АО.  
**а), б)** крупные жировые капли (1) красного цвета на фоне мелкодисперсного распределения жировых капель в набухших кардиомиоцитах (2); **б)** крупнокапельное ожирение. Окраска масляным красным,  $\times 400$



**Рис. 3.** Участки миокарда левого желудочка старых крыс с моделью АО на 7 сутки после введения криоконсервированных ЯСК КК:

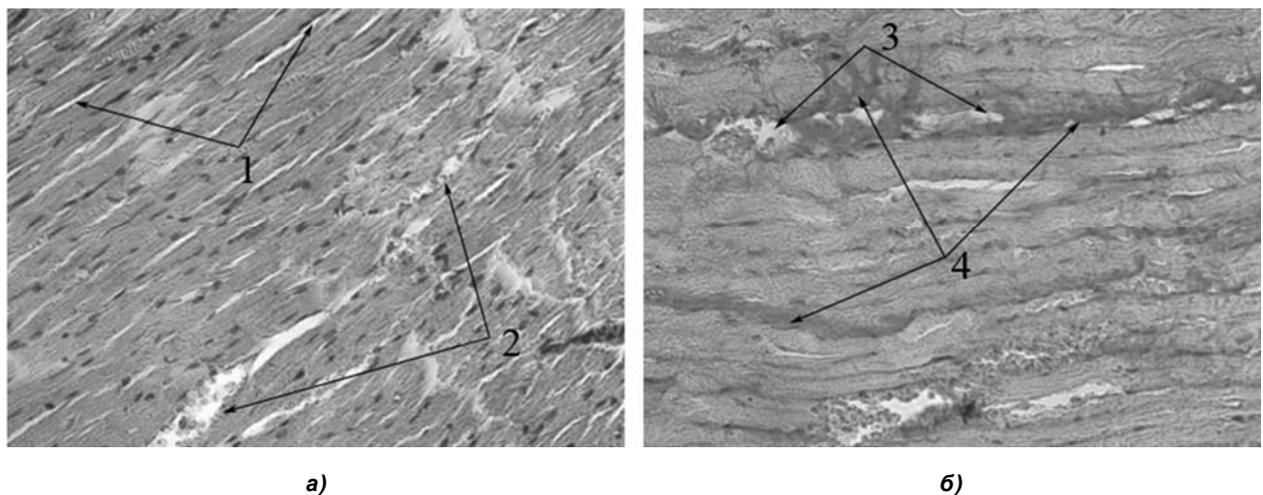
**а)** между пучками кардиомиоцитов фибробласты (1) и вновь сформированные капилляры (2), гипертрофия мышечных волокон (3), снижение количества ядер кардиомиоцитов. Окраска гематоксилином и эозином,  $\times 400$ ; **б)** слабый периваскулярный отек (4) и умеренный кардиосклероз (5). Окраска пикрофуксином по Ван Гизон,  $\times 400$

Гистологическое исследование сердечной мышцы старых крыс с моделью АО на 7 сутки после введения ЯСК КК показало, что в кардиомиоцитах имела место гипертрофия мышечных волокон, местами отсутствовала поперечная исчерченность. Отмечались очаги периваскулярного отека, однако лимфо-гистиоцитарных инфильтратов в ткани миокарда в отличие от предыдущей группы животных не наблюдалось. Выявлялась тенденция к снижению количества ядер кардиомиоцитов (рис. 3, а). Все крупные сосуды были полнокровны, характеризовались нормальной формой просвета, равномерно утолщенными стенками. Вокруг

сосудов обнаруживались слабый периваскулярный отек и умеренный кардиосклероз (рис. 3, б).

Выявленная при окраске масляным красным жировая дистрофия миокарда (липидоз), свидетельствующая о нарушении обмена триглицеридов (нейтральных жиров), обнаруживалась в виде пылевидного и мелкокапельного очагового накопления липидов в цитоплазме кардиомиоцитов по ходу венозных капилляров и мелких вен. Включения липидов были розовато-красного цвета.

В гистологической картине миокарда старых крыс с моделью АО на 30 сутки после введения ЯСК КК относительно предыдущего срока наблю-



**Рис. 4.** Участки миокарда левого желудочка старых крыс с моделью АО на 30 сутки после введения криоконсервированных ЯСК КК:

**а)** между пучками кардиомиоцитов фибробласты (1) и вновь сформированные капилляры (2), заполненные кровью. Окраска гематоксилином и эозином,  $\times 400$ ; **б)** умеренный периваскулярный отек (3) и кардиосклероз (4). Окраска пикрофуксином по Ван Гизон,  $\times 400$

денія виявлена тенденція к снижению количества ядер кардиомиоцитов и менее выраженные изменения, связанные с состоянием капилляров, которые были лишь местами несколько расширены и заполнены эритроцитами (рис. 4, а). Отмечались очаги периваскулярного отека, однако лимфо-гистиоцитарных инфильтратов выявлено не было. Все крупные сосуды были полнокровны, характеризовались нормальной формой просвета, равномерно утолщенными стенками. Вокруг сосудов обнаруживались умеренный периваскулярный отек и кардиосклероз (рис. 4, б).

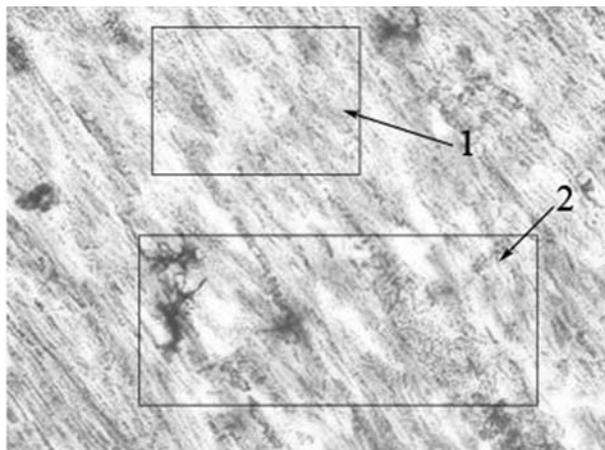
При окраске масляным красным, обнаруживалось накопление липидов в цитоплазме кардиомиоцитов в виде пылевидного, мелко- и среднекапельного очагового включения по ходу венозных капилляров и мелких вен, что свидетельствовало о наличии жировой дистрофии миокарда. Включения липидов при окраске масляным красным были розовато-красного цвета (рис. 5).

Таким образом, после введения ЯСК КК в миокарде старых крыс с моделью АО в кардиомиоцитах наблюдалась гипертрофия мышечных волокон, местами отсутствовала поперечная исчерченность. Менее выраженные изменения в миокарде животных после введения ЯСК КК связаны с состоянием капилляров, которые были лишь местами несколько расширены и заполнены эритроцитами. Лимфо-гистиоцитарных инфильтратов выявлено не было. Все крупные сосуды были полнокровны, характеризовались нормальной формой просвета, равномерно утолщенными стенками. Вокруг сосудов обнаруживались умеренный периваскулярный отек и кардиосклероз.

При окраске гистологических препаратов масляным красным имело место снижение степени выраженности жировой дистрофии сердечной мышцы.

#### Выводы.

1. При гистологическом исследовании миокарда старых крыс с моделью АО обнаруживались



**Рис. 5.** Участки миокарда левого желудочка старых крыс с моделью АО на 30 сутки после введения криоконсервированных ЯСК КК. Жировая дистрофия в виде пылевидного (1) и капельного очагового накопления липидов (2) в цитоплазме кардиомиоцитов. Окраска масляным красным,  $\times 400$

признаки, свидетельствующие о нарушении кровообращения, что подтверждалось полнокровием и тромбозом сосудов, очаговым кардиосклерозом, диапедезными кровоизлияниями, гипертрофией миокарда, а также интерстициальным и периваскулярным отеками.

2. На фоне введения ЯСК КК отмечалась тенденция к нормализации гистологической структуры сердца старых животных с моделью АО. Крупные сосуды были полнокровны с нормальной формой просвета и равномерно утолщенными стенками. Лимфо-гистиоцитарных инфильтратов в ткани миокарда обнаружено не было, вокруг сосудов выявлялся умеренный периваскулярный отек и кардиосклероз.

**Перспективы дальнейших исследований.** В дальнейших исследованиях, по нашему мнению, перспективным представляется изучить состояние биохимических показателей сыворотки крови старых крыс с моделью АО до и после введения криоконсервированных ядросодержащих клеток кордовой крови.

#### References

1. Anisimova EV, Kozlova IV, Volkov SV, et al. Pathology of digestive organs at adiposity (review). *Saratov Journal of Medical Scientific Research*. 2011; 7 (4): 851–6. [Russian].
2. Babijchuk LV, Koval SN, Babijchuk GA. Structure of myocardium of young hypertensive rats after injection of cryopreserved human cord blood nucleated cells. *Problems of Cryobiology and Cryomedicine*. 2016; 26 (3): 271–87. [Russian].
3. Baranov VG, Baranov NF, Belovintseva MF. Sensitivity to insulin, glucose tolerance and insulin activity of blood in rats with alimentary obesity. *Problems of endocrinology*. 1972; 6: 52–8. [Russian].
4. Belenkov YuN, Privalov EV, Chekneva IS. Cell therapy of chronic heart failure: types of stem cells used the results of recent clinical studies. *Cardiovascular Surgery*. 2008; 5: 4–18. [Russian].
5. Berezina MV, Mihaleva OG, Bardymova TP. The obesity: mechanisms of development. *Siberian Medical Journal*. 2012; 7: 15–8. [Russian].
6. Kondakov IK, Koval SN, Snegurskaya IA, et al. To the problem of metabolic syndrome pathogenesis. Adipose tissue and markers of acute inflammation phase. *Arterial hypertension*. 2009; 3 (5): 39–43. [Russian].

- Sarkisov DS, Petrov DS. *Mykroskopycheskaya technics*. M: Medicine, 1996. 544 p. [Russian].
- Vasilkova TN, Baklaeva TB, Mataev SI, Rybina YuA. Significance of obesity in cardiovascular pathology. *Practical Medicine*. 2013; 7 (56): 117–22. [Russian].

УДК 616.127:616.39-056-02«46»:615.387:57.086.13]:[611.018.5:618.48

**ОСОБЛИВОСТІ СТРУКТУРНОЇ ОРГАНІЗАЦІЇ МІОКАРДА СТАРИХ ЩУРІВ  
З МОДЕЛЛЮ АЛІМЕНТАРНОГО ОЖИРІННЯ НА ТЛІ ВВЕДЕННЯ  
КРІОКОНСЕРВОВАНИХ ЯДРОВІСНИХ КЛІТИН КОРДОВОЇ КРОВІ**

*Чернявська О. О., Бабійчук В. Г.*

**Резюме.** На сьогоднішній день накопичено велику кількість даних, які свідчать про позитивний вплив препаратів, отриманих із кордової крові, як на різні органи, системи, так і на організм в цілому. На експериментальній моделі аліментарного ожиріння вивчені гістологічні особливості стану тканин і судин серця, проведена гістохімічна оцінка стану колагенових і еластичних волокон міокарда старих щурів до і після введення кріоконсервованих ядровісних клітин кордової крові людини. Встановлено, що на тлі введення препарату відзначалася тенденція до нормалізації гістологічної структури серця старих тварин з моделлю аліментарного ожиріння. Позитивний вплив зберігався і в віддалені терміни експериментальних досліджень.

**Ключові слова:** аліментарне ожиріння, ядровісні клітини кордової крові, кардіоміоцити, кардіосклероз, ліпідоз.

UDC 616.127:616.39-056-02«46»:615.387:57.086.13]:[611.018.5:618.48

**Peculiarities of Structural Organization of Myocardium in Old Rats with Simulated Alimentary Obesity at the Background of Cryopreserved Cord Blood Nucleated Cell Administration**  
*Chernyavskaya E. A., Babijchuk V. G.*

**Abstract.** Alimentary obesity is a chronic disease with a multifactorial nature, being largely stipulated by a 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.

A successful development of cell and tissue therapy is extremely promising for medical purposes. The interest in cord blood, as an alternative source of hematopoietic stem cells, suitable for application in practical medicine, has significantly increased. The use of cord blood is currently indicated in therapy of more than 70 diseases. In this context this *research* was aimed to evaluate the morphological state of myocardial tissues and blood vessels in experimental old animals with simulated alimentary obesity prior to and after administering the cryopreserved cord blood nucleated cells.

**Materials and methods.** The studies were performed in 24-month-old male rats, which were divided into 3 groups: intact animals, rats with a simulated alimentary obesity, and those with alimentary obesity at the background of cryopreserved cord blood nucleated cells administration. The obesity was simulated according to the V.G. Baranov's technique by keeping animals on a hypercaloric diet. The frozen-thawed human cord blood nucleated cell preparation was once injected intraperitoneally in a dose of  $3 \times 10^5$  of CD34+ cells per kilogram of animal weight. The animals of all the groups were sacrificed via decapitation to days 7 and 30 after administering cord blood nucleated cells. Right after that the animal's heart was cut transversely along the coronary groove, the isolated caudal part (ventricles) was examined histologically and histochemically.

**Results.** During the study a structural organization of cardiac muscle of intact animals was revealed to correspond to the norm. Morphological picture of myocardium in old animals with a simulated alimentary obesity testified to the presence of signs of circulatory disorders, confirmed by vascular congestion and thrombosis, focal cardiosclerosis, diapedetic hemorrhages, myocardial hypertrophy, as well as interstitial and perivascular edema. Large fat drops at the background of small ones were revealed in old animals by means of a specific staining for neutral fats.

There was observed a tendency to normalization of histological structure of heart in old animals with simulated alimentary obesity even after cryopreserved cord blood nucleated cell administration. The large vessels were full-blooded with a normal lumen shape and uniformly thickened walls. There were no lymphohistiocytic infiltrates in myocardial tissue, a moderate perivascular edema and cardiosclerosis were revealed around the vessels. When staining histological preparations with oily red, the manifestation rate of fatty degeneration of cardiac muscle decreased. A positive effect was kept even in the more distant periods of experimental research.

**Keywords:** alimentary obesity, cord blood nucleated cells, cardiomyocytes, cardiosclerosis, lipidosis.

Стаття надійшла 25.08.2017 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

## РЕКРЕАЦІЯ, ФІЗИЧНА РЕАБІЛІТАЦІЯ ТА АДАПТИВНА ФІЗИЧНА КУЛЬТУРА

DOI: 10.26693/jmbs02.04.205

УДК 611.08-572.512

*Бугаевский К. А.*

### ПРИМЕНЕНИЕ ПОПУЛЯЦИОННО-ЦЕНТРИЧЕСКОГО МЕТОДА СОМАТОТИПИРОВАНИЯ У СТУДЕНТОК МЕДИЦИНСКОГО ВУЗА ЮНОШЕСКОГО ВОЗРАСТА

Классический частный университет, Институт здоровья, спорта и туризма, Запорожье

apostol\_luka@ukr.net

В статье представлены результаты исследования, посвященного практическому применению популяционно-центрического метода соматотипирования и изучению значений ряда антропометрических и морфофункциональных показателей у студенток медицинского ВУЗа, при занятиях физической культурой. Цель исследования научной работы – определить особенности антропометрических и соматотипологических характеристик при применении популяционно-центрического метода соматотипирования у данной группы студенток юношеского возраста, принявших участие в исследовании.

С учётом применения популяционно-центрического метода соматотипирования, было определено, что у данной группы студенток юношеского возраста, размеры ширины плеч значительно превышают значения ширины таза – тип фигуры, характерный для мужского телосложения. По результатам определения значений индекса относительной ширины костного таза (индекс морфии для женщин), при проведении соматотипирования по методике Б.А. Никитюка–А.И. Козлова установлено, что у большей части студенток – 33 (68,77%) имеется узкий таз (стенопизелия). Также определено, что среди студенток преобладают девушки с прямоугольной формой корпуса – 40 (83,33%), 5 (10,42%) студенток с трапециевидной формой и 3 (6,25%) – со средней формой корпуса. Установлено, что нормозволютивный тип возрастной конституциональной эволюции организма определён лишь у 3 (6,25%) девушек-студенток исследуемой

группы. Полученные в результате проведенного исследования данные имеют практическое применение в оценке результатов уровня индивидуального здоровья девушек-студенток, и при проведении занятий по физическому воспитанию в ВУЗе.

**Ключевые слова:** студентки, юношеский возраст, популяционно-центрический метод, морфологические индексные значения, антропометрические показатели, половой диморфизм, соматотипы, физическая культура.

**Введение.** Изучение вопросов, касающихся разнообразных изменений строения и функционирования организма человека, всегда является актуальным [1]. Это касается и молодых людей, в том числе и юношеского возраста (у девушек это период от 16 лет до 21 года) [2, 3], как переходного между периодом пубертата и началом первого репродуктивного возраста, временем когда, в основном, завершается формирование и происходит становление основных антропоморфических и морфофункциональных показателей и значений, как у юношей, так и у девушек [4, 5].

Согласно мнению О.В. Калмина и соавт., (2010), «Актуальность выбора юношеского возраста для проведения мониторинга обусловлена тем, что данный возрастной период является стадией онтогенетического развития между подростковым возрастом и взрослостью и наиболее доступен и перспективен в плане выработки морфологических критериев диагностики нормы и патологии, а также

разработки профилактических мероприятий» [4]. Диагностика типа телосложения (соматотипа) является одним из немаловажных этапов работы при решении данных задач [4]. Та среда, в которой проживает человек, заставляет его организм адаптироваться к многочисленным экзогенным факторам, непосредственно влияющим на формирование особенностей строения и функционирования индивидуума. Это обуславливает формирование конституции и морфотипа человека [4]. Конституция по определению Б.А. Никитюка, это «целостность морфологических и функциональных свойств, унаследованных и приобретенных, относительно устойчивых во времени, определяющих особенности реактивности организма, темпы его индивидуального развития и материальные предпосылки способностей человека» [2]. Поскольку типовые и конституциональные особенности строения и функции отражают индивидуальную изменчивость, постольку можно рассматривать их как основу характеристики индивидуального здоровья. Соматический тип человека является комплексной морфологической оценкой, ориентированной на характеристику физического статуса и здоровья [2]. Согласно мнению О.В. Калмина и соавт., 2010, «Соматотип служит морфологической характеристикой человека, являясь портретом обменных процессов в его организме» [4]. Также трудно не согласиться с мнением Т.Н. Галкиной и О. В. Калмина, о том, что «анатомическим проявлением конституции служит соматотип, диагностирование которого, на основании данных измерения тела, приблизило конституциологию к точным наукам. В структуре физического состояния людей, в порядке значимости, ведущим является соматометрический или антропометрический фактор» [3].

**Цель исследования** научной работы – определить особенности антропометрических и соматотипологических характеристик при применении популяционно-центрического метода соматотипирования у данной группы студенток юношеского возраста, принявших участие в исследовании.

**Объект и методы исследований.** Исследование проводилось в феврале-апреле 2017 года, с привлечением к участию в нём студенток I-III курсов Запорожского государственного медицинского университета. Всего в исследовании приняло участие 48 девушек юношеского возраста при их занятиях физической культурой. Средний возраст студенток составил  $19,29 \pm 0,23$  года. Все они отнесены к юношескому возрасту. При проведении исследования были использованы такие методы, как соматотипирование по методике Б.А. Никитюка – А.И. Козлова. Для этого нами у девушек было проведено определение индекса морфии, с определением двух значений, сравниваемых и взаимосвязанных в соматотипах между собой – индекса относительной ширины плеч (ИОШП) и индекса относительной ширины таза (ИОШТ), или индекса морфии для женщин [1, 2, 4]. Также нами определялось такое морфологическое индексное значение, как тазоплечевой индекс (ТПИ). Кроме этого определялись антропометрические показатели (длина и масса тела), линейные, широтные и охватные размеры (ширина плеч, ширина таза), ряд дополнительных морфофункциональных индексных значений.

Исследование проведено с соблюдением основных биоэтических положений Конвенции Совета Европы о правах человека и биомедицине (от 04.04.1997г.), Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации об этических принципах проведения научных медицинских исследований

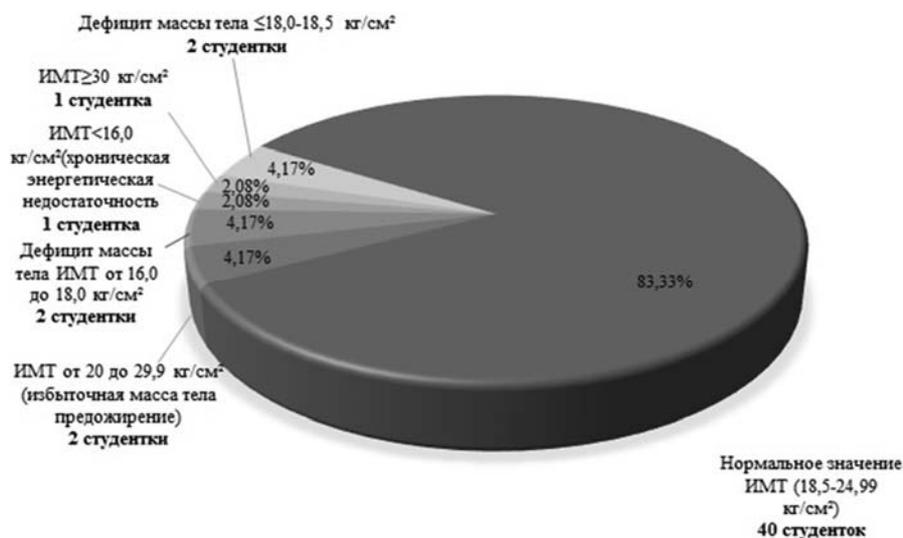


Рис. 1. Распределение значений ИМТ в исследуемой группе

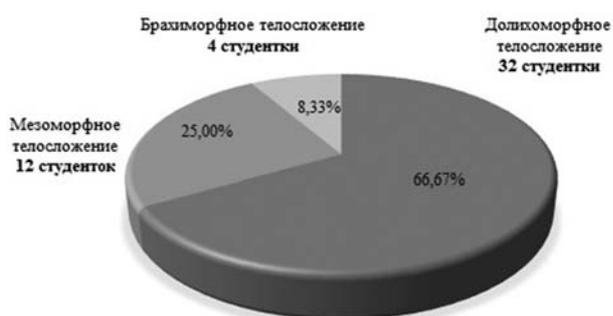


Рис. 2. Значения индекса морфии (ИОШП) в исследуемой группе

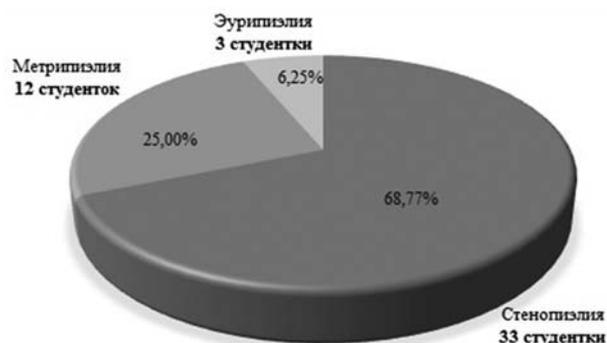


Рис. 3. Значения ИОШТ (индекс морфии для женщин) в группе

с участием человека (1964-2008 гг.), а также приказа МЗ Украины № 690 от 23.09.2009 г.

**Результаты исследования и их обсуждение.**

В результате проведения антропометрических измерений, нами были получены следующие показатели: длина тела во всей группе соответствовала показателям среднего роста и составила  $165,56 \pm 0,30$  см [1-3, 5]. Среднее значение массы тела в группе составило  $57,45 \pm 1,18$  кг. Среднее значение ИМТ составило  $20,94 \pm 0,42$  кг/см<sup>2</sup>, что соответствует нормальным значениям этого индексного показателя [1-3, 5]. Индивидуальные показатели значений ИМТ в исследуемой группе студенток (n=48) представлены на рис. 1.

Среднее значение ширины плеч (ШП) – биакромиальный размер у студенток составил  $31,48 \pm 0,62$  см, ширины таза (ШТ) – межгребневый размер (distancia cristarum) –  $26,67 \pm 0,30$  см. Обращает на себя внимание тот факт, что в группе средние размеры ШП значительно превышают значения ШТ. Девушки группы имеют широкие плечи и узкий таз – тип фигуры, характерный для мужского телосложения [1-3, 5].

Количество студенток, у которых ШП превысила ШТ, во всей исследуемой группе составило 42 (87,5%), а с ШТ, больше ШП – лишь 6 (12,5%) студенток.

ИОШП (индекс морфии) определялся нами, как отношении ширины плеч к длине тела, умноженное на 100 [1-3, 5]. Его среднее значение в группе составило  $20,27 \pm 1,00$  см, что соответствует значениям. Полученные нами значения ИОШП в группе, представлены на рис. 2.

ИОШТ (индекс морфии для женщин) определялся нами, как отношении ширины таза(межгребневый размер) к длине тела, умноженное на 100 [1, 2, 4, 5]. Его среднее значение в группе составило  $16,11 \pm 0,19$  см, что соответствует значениям метриопиэлиа (средний таз). Полученные нами значения ИОШТ в группе, представлены на рис. 3.

Обращает на себя внимание тот факт, что студенток со значениями метриопиэлиа (нормальный таз) во всей исследуемой группе (n=48), всего лишь 3 (6,25%) студентки, при подавляющем количестве девушек со стенопиэлиа (узким тазом). Интересным является факт, что среднее значение межгребневого размера костного таза студенток (dist. cristarum) составило  $26,67 \pm 0,30$  см, при его физиологической норме в 28-29 см [1, 5].

Число девушек, с размерами distancia cristarum, меньшими физиологической (анатомической и акушерской) нормы составило 34 (70,84%), что косвенно указывает на наличие у этих девушек анатомически узкого таза (АУТ). Количество студенток, с размерами distancia cristarum, соответствующими норме в 28-29 см составило 10 (20,83%), и у 4 (8,33%) данный размер был на 1-2 см больше указанной нормы.

Тазо-плечевой индекс (ТПИ) определяли по формуле: ширина таза (см) x 100/ ширина плеч (см). Значение ТПИ до 69,9 характеризуют трапециевидный корпус, 70,0-74,9 – средний корпус, 75,0 и более – прямоугольный корпус [1, 5]. Результаты, полученные в группе следующие: среднее значение ТПИ составило –  $86,15 \pm 1,74$ , что соответствует прямоугольной форме корпуса у исследуемых



Рис. 4. Показатели значений трохантерного индекса в группе

студенток [1, 5]. При рассмотрении индивидуальных показателей ТПИ студенток установлено, что среди них преобладают девушки прямоугольной формой корпуса – 40 (83,33%), затем следуют 5 (10,42%) студенток с трапециевидной формой корпуса и 3 (6,25%) – со средней формой корпуса.

С целью исследования особенностей конституционального типа возрастной эволюции организма у студенток в исследуемой группе, определялись значения трохантерного индекса (Три) по методике В.Г. Штефко [1, 5-7]. Полученные данные и их распределение по типам возрастной эволюции представлены на **рис. 4**.

Полученные значения Три указывают на то, что в данной группе студенток, разнообразные нарушения конституционального типа возрастной эволюции организма определены у 45 (93,75%) студенток.

#### Выводы

1. С учётом результатов применения популяционно-центрического метода соматотипирования, установлено, что у данной группы студенток юношеского возраста, размеры ширины плеч значительно

превышают значения ширины таза – тип фигуры, характерный для мужского телосложения.

2. По результатам определения значений индекса относительной ширины костного таза, при соматотипировании по методике Б.А. Никитюка-А.И. Козлова установлено, что у большей части студенток – 33 (68,77%) имеется узкий таз (стенопиэлия).
3. Среди студенток преобладают девушки с прямоугольной формой корпуса – 40 (83,33%), 5 (10,42%) студенток с трапециевидной формой и 3 (6,25%) – со средней формой корпуса.
4. Нормозволкотивный тип возрастной конституциональной эволюции организма определён лишь у 3 (6,25%) студенток группы.
5. Полученные, в результате проведённого исследования данные, имеют практическое применение в оценке результатов уровня индивидуального здоровья девушек-студенток и при проведении занятий по физическому воспитанию в ВУЗе.

#### Перспективой дальнейших исследований

является изучение имеющихся анатомо-антропометрических и морфофункциональных изменений в группе студенток с низкой и повышенной массой тела.

### References

1. Bugaevskiy KA. Features of the pelvis, a number of anthropometric values and morphological indicators in volleyball. *Zbirka materialiv mizhnarodnoi' naukovo-praktychnoi' konferencii' «Medychna nauka ta praktyka na suchasnomu istorychnomu etapi»*. Kyiv, 2016. s 20–5. [Russian].
2. Nikitjuk DB, Nikolenko VN, Klochkova SV, Minnibaev TSh. Body mass index and other anthropometric indicators of physical status, taking into account the age and individual typological features of the constitution of women. *Voprosy pitaniya*. 2015; 4: 47–54. [Russian].
3. Galkina TN, Kalmin OV. Anthropometric characteristics of female students of the medical institute of the Penza State University. *Izvestija VUZov. Povolzhskij region. Medicinskie nauki*. 2015; 1 (33): 121–5. [Russian].
4. Kalmin OV, Afanasievskaja JuS, Samotuga SV. Population-centric method of somatotyping as one of the methods for assessing the physical development of young people of the Krasnodar Territory. *Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik*. 2010; 2 (116): 38–42. [Russian].
5. Hrisanfova EN, Perevozchikov IV. *Antropologija: uchebnik* (Anthropology: a textbook). 4-e izd. M: Izd-vo Mosk. un-ta: Nauka, 2005. 400 s: il. [Russian].
6. Pavlova IP, Filatova OV. Morphofunctional features of girls depending on the type of evolutionary constitution. *Izvestija AltGU*. 2014; 3 (83): 66–9. [Russian].
7. Shhankin AA, Kosheleva OA. The connection between trochanteric index and anthropometric indicators of women aged 22 and 30 years old. *Fundamentalnye issledovanija*. 2010; 11: 138–40. [Russian].

УДК 611.08-572.512

### ЗАСТОСУВАННЯ ПОПУЛЯЦІЙНО-ЦЕНТРИЧНОГО МЕТОДУ СОМАТОТИПУВАННЯ У СТУДЕНТОК МЕДИЧНОГО ВНЗ ЮНАЦЬКОГО ВІКУ

**Бугаєвський К. А.**

**Резюме.** У статті представлені результати дослідження, присвяченого практичному застосуванню популяційно-центричного методу соматотипування і вивчення значень ряду антропометричних і морфофункціональних показників у студенток медичного ВНЗ, при заняттях фізичною культурою. Мета дослідження наукової роботи – визначити особливості антропометричних і сомато-типологічних характеристик при застосуванні популяційно-центричного методу соматотипування у даної групи студенток юнацького віку, які взяли участь в дослідженні.

З урахуванням застосування популяційно-центричного методу соматотипування було визначено, що у даної групи студенток юнацького віку розміри ширини плечей значно перевищують значення ширини таза – тип фігури, характерний для чоловічого статури. За результатами визначення значень індексу відносної ширини кісткового таза (індекс морфії для жінок), при проведенні соматотипування за методикою

Б.А. Никитюка-А.І. Козлова встановлено, що у більшості студенток – 33 (68,77%) є вузький таз (стенопієлія). Також визначено, що серед студенток переважають дівчата з прямокутною формою корпусу – 40 (83,33%), 5 (10,42%) студенток з трапецієподібною формою і 3 (6,25%) – із середньою формою корпусу. Встановлено, що нормоеволютивний тип вікової конституціональної еволюції організму визначений лише у 3 (6,25%) дівчат-студенток досліджуваної групи. Отримані в результаті проведеного дослідження дані мають практичне застосування в оцінці результатів рівня індивідуального здоров'я дівчат-студенток, і при проведенні занять з фізичного виховання у ВНЗ.

**Ключові слова:** студентки, юнацький вік, популяційно-центричний метод, морфологічні індексні значення, антропометричні показники, статевий диморфізм, соматотип, фізична культура.

UDC 611.08-572.512

### **Population-Centric Method of Somatotyping Application among Female Students of the Medical Universities**

**Bugaevsky K. A.**

**Abstract.** The study of issues devoted to various changes in the structure and functioning of the human body is always acute. It concerns especially young people, including adolescents (in girls it is a period from 16 years to 21 years), during transitional period between puberty and the beginning of the first reproductive age. This is exactly the time of basic anthropomorphic and morphofunctional indicators and values formation, both in young men and girls.

Physique type (somatotype) diagnosis is one of the most important stages of any research devoted to current issues. The environment, in which a person lives, causes his/her body to adapt to numerous exogenous factors that directly influence the formation of individual features of behavior and mindset. This causes the formation of a constitution and a human morphotype.

The article presents the results of a study devoted to the practical application of the population-centered method of somatotyping and the study of the values of a number of anthropometric and morphofunctional indices in female medical students in physical education.

The purpose of the study is to determine the features of anthropometric and somato-typological characteristics when applying the population-center method of somatotyping in this group of female students who took part in the study.

The study was conducted in February-April 2017, involving students of I-III courses of the Zaporozhye State Medical University. We used such methods as somatotyping according to the method B.A. Nikityuk-A.I. Kozlov. To do this, we conducted a morphine index determination in girls, with the definition of two values that are compared and interrelated in somatotype with each other - the index of the relative width of the shoulders and the index of the relative width of the pelvis, or the morphology index for women. We also determined such a morphological index value, as the tazo-brachial index. Anthropometric parameters (length and body weight), linear, latitudinal and span dimensions (shoulder width, pelvis width), a number of morphofunctional index values were determined. It is determined that in the group the average width of the shoulders considerably exceeds the values of the width of the pelvis. Girls of the group have broad shoulders and a narrow pelvis – the type of figure, characteristic for the male-type physique. The number of female students with shoulder width exceeding the width of the pelvis in the entire study group was 42 (87,5 %), and with a pelvic width, greater than the width, only 6 (12,5 %) female students.

Taking into account the application of the population-centered method of somatotyping, it was determined that in this group of female students, the width of the shoulders significantly exceeds the width of the pelvis – the type of figure that is characteristic of the male physique. Based on the results of determining the values of the index of the relative width of the bone pelvis (the morphine index for women), while performing somatotyping according to the technique B.A. Nikityuk-A.I. Kozlov found that the majority of female students – 33 (68,77%) have a narrow pelvis (stenopyelia). It is also determined that girls with a rectangular body shape predominate among female students – 40 (83,33%), 5 (10,42%) female students with a trapezoid shape and 3 (6,25%) – with an average body shape.

It was found out that the normoevolytic type of the age-related constitutional evolution of the organism is determined only in 3 (6,25%) female students of the study group. The data obtained as a result of the research have practical application in assessing the results of the level of individual health of female students and in conducting physical education classes at the university.

**Keywords:** female students, adolescent age, population-centric method, morphological index values, anthropometric indicators, sexual dimorphism, somatotypes, physical culture.

Стаття надійшла 05.08.2017 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs02.04.210

УДК 616.831-009.11-053.2+615.825

Буховець Б. О.<sup>1</sup>, Романчук О. П.<sup>2</sup>

## ДИНАМІКА ПОКАЗНИКІВ ФІЗИЧНОГО РОЗВИТКУ ДІТЕЙ ХВОРИХ НА ДЦП ПРИ ЗАСТОСУВАННІ МЕТОДУ БОБАТ У КУРСІ ФІЗИЧНОЇ ТЕРАПІЇ

<sup>1</sup>Дитячий реабілітаційний центр імені Б. Литвака, Одеса

<sup>2</sup>Одеський медичний інститут Міжнародного гуманітарного університету

doclfc@ua.fm

Проведені дослідження динаміки показників фізичного розвитку дітей дошкільного віку з ДЦП при використанні Бобат-терапії протягом 6-ти місяців. Показано, що після 6-ти місячної фізичної терапії методом Бобат, порівняно зі стандартними підходами, мало місце зростання показників фізичного розвитку дітей, зокрема довжини тіла ( $p < 0,05$ ), маси тіла ( $p < 0,01$ ) і охопту грудної клітки ( $p < 0,05$ ).

**Ключові слова:** метод Бобат, фізичний розвиток, дитячий церебральний параліч, фізична терапія.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Робота виконувалась в межах наукової теми кафедри загальномедичних наук Міжнародного гуманітарного університету «Розробка поліфункціональних критеріїв контролю ефективності лікування та реабілітації неінфекційних захворювань».

**Вступ.** Незважаючи на наявність традиційних та різноманітної кількості авторських підходів в фізичній терапії, виникає проблема вибору та застосування найбільш ефективних методів фізичної реабілітації.

Фізичний розвиток як комплексна характеристика є однією з провідних оцінок морфофункціонального стану дитини, її розвитку у процесі зростання [5, 8]. Важливою складовою розвитку дитини є будова тіла, яка характеризується низкою антропометричних параметрів, що визначають особливості пропорційності розмірів, свідчать про фізіологічність розвитку опорно-рухової, м'язової, нервової та інших систем організму, а також можуть сигналізувати про появу та розвиток патології дитини [3, 6, 7, 9, 14]. Зважаючи на простоту антропометричних вимірів та оцінки, більшість з них входять до процедури реабілітаційного обстеження пацієнтів з різною патологією. Проте, публікацій, які б висвітлювали динаміку їх змін в процесі фізичної терапії дітей дошкільного віку, обмаль. Особливо актуальними ці дослідження є при різних патологіях опор-

но-рухової та нервової системи дітей, коли виникає доцільність встановлення ефективності впливу різних методів фізичної реабілітації [2, 4]. Звичайно користуються високоінформативними інструментальними методами діагностики, низкою рухових тестів, методами психофізичної діагностики, оцінкою неврологічного статусу [1, 2]. Проте, на нашу думку, нехтувати методами оцінки фізичного розвитку у даному випадку недоцільно, адже вони надають можливість більш повно оцінити вплив застосовуваних підходів до корекції, фізичної реабілітації, лікування тощо [3, 4, 8, 10].

Серед існуючих інноваційних та ефективних методів фізичної терапії, відзначається Бобат-терапія, вплив якої на показники фізичного розвитку дітей хворих на ДЦП у курсі фізичної терапії останнім часом не досліджувався. Хоча добре відомо, що діти з ДЦП суттєво відстають у ФР від однолітків [3, 6, 7, 9]. Нагадаємо, що метод Бобат був створений у 30-ті роки двадцятого сторіччя практикуючим фізіотерапевтом Бертою та лікарем психіатром Карлом Бобатами. Концепція методу була обґрунтована в 40-х роках, а у 50-ті роки крім лікування положенням та виконання комплексу спеціалізованих фізичних вправ збагатилася напрямками логопедичного впливу, ігрової діяльності, навчання самообслуговуванню й догляду за дитиною з пошкодженням ЦНС [12, 15].

**Метою** даного дослідження було визначити вплив фізичної терапії з використанням методу Бобат протягом 6 місяців на параметри фізичного розвитку дітей дошкільного віку хворих на ДЦП.

**Об'єкт і методи дослідження.** До основних показників фізичного розвитку (ФР) дітей дошкільного віку відносяться маса тіла (МТ, кг), довжина тіла стоячи (ДТ, см) та сидячи (ДТС, см), охопту голови (ОГ, см), охопту грудної клітки (ОГК, см) та її екскурсія (ЕГК, см). Інші показники фізичного розвитку не знайшли широкого застосування в практиці. Всі показники ФР досліджувались із використанням традиційних методів [5, 8].

Для визначення фізичного розвитку (ФР) дітей дошкільного віку з різними ураженнями ЦНС (табл. 1) за впливу фізичної терапії з використанням методу Бобат були обстежені 35 дітей віком  $(4,1 \pm 1,1)$  роки (на момент початку курсу), які склали основну групу (ОГ). Всього було проведено по 72 процедури.

**Таблиця 1** – Розподіл дітей з ураженнями ЦНС за формою ДЦП, абс. кількість та %

Форма ДЦП	ОГ	КГ
Спастична диплегія	18 / 51,4%	16 / 47,1%
Двійна геміплегія	6 / 17,1%	7 / 20,6%
Право-, або лівобічний геміпарез	7 / 20%	7 / 20,6%
Гіперкінетична форма	4 / 11,4%	4 / 11,8%
Всього:	35 / 100%	34 / 100%

У якості контрольної групи (КГ) були проаналізовані результати дослідження фізичного розвитку 34 дітей віком  $(3,8 \pm 0,9)$  років, які проходили реабілітацію з використанням стандартних методів.

**Результати досліджень та їх обговорення.**

Курс Бобат-терапії передбачав: лікування положенням з використанням спеціалізованих укладок для тіла дитини, що сприяють зменшенню впливу дії патологічних рефлексів (АСШТ, хоботковий, смоктальний, пошуковий, Моро, перехресний рефлекс екстензорів і т.п.) на опорно-руховий апарат та виконання комплексу вправ для формування елементарних рухових навичок та розвитку основних фізичних якостей [18].

Під лікування положенням, розуміється, «укладання», кінцівки чи кінцівок, а іноді і всього тіла дитини у визначене коригуюче положення за допомогою спеціалізованих пристосувань чи їх імітацій. Основними показаннями для використання цього напрямку є: попередження або блокування дії патологічних рефлексів, що призводять до патологічних позицій в суглобах та групах м'язів та

ускладнюють формування елементарних рухових навичок; попередження утворенню контрактур та деформацій; адаптація встановлення тіла до різних положень відносно сили гравітації.

Виконання спеціалізованих вправ, які зменшують або блокують вплив патологічних рефлексів, сприяють формуванню елементарних рухових навички та ін., здійснюється під час рухової активності, спеціаліста з фізичної реабілітації та дитини і направлений на пригнічення (блокаду) чи усунення патологічних рухових моделей, стереотипів, стимулювання розвитку більш правильних рухів, шляхом стимулювання, інгібування, фасилітації, ротації, а так само використання позицій, які пригнічують дію патологічних рефлексів. Під інгібуванням розуміється – блокування патологічних рухів (тремор, співдружні і атетоїдні рухи без використання дисоціації), положень тіла (флексія або екстензія) і рефлексів, які перешкоджають розвитку нормальних рухів (які відповідають біологічному віку дитини). Фасилітація — полегшення виконання правильних (нормальних) рухів та взаємозв'язок між дитиною та спеціалістом з фізичної реабілітації й сприяє здійсненню фізіологічних рухів. Фасилітація включає в себе пропріорецептивні, когнітивні, перцептивні й емоційні аспекти та є активним сенсомоторним процесом навчання. Стимуляція здійснюється за допомогою тактильних і кінестетичних стимулів, необхідних для того, щоб дитина краще відчувала правильні рухи і положення власного тіла в просторі [11]. Вправи виконувались з урахуванням індивідуальних можливостей дитини.

Стандартні підходи до реабілітації дітей дошкільного віку з ураженнями ЦНС передбачали проведення занять з лікувальної фізичної культури та лікувального дитячого масажу [13].

У табл. 2 представлені результати дослідження показників ФР дітей з ураженнями ЦНС досліджуваних груп перед початком та після курсу лікування у Дитячому реабілітаційному центрі імені Бориса Литвака (м. Одеса, Україна).

**Таблиця 2** – Зміни показників фізичного розвитку дітей з ураженнями ЦНС за впливу піврічного курсу реабілітації

Показник	ОГ		КГ	
	на початку	наприкінці	на початку	наприкінці
ДТ, см	102,0 (97,0;110,0)	106,0(102,0;114,0)**	103,0 (95,0;107,0)	105,0 (97,0;108,0)
ДТС, см	44,0 (43,0; 50,0)	48,0 (45,0; 52,0)**	50,0 (45,0; 52,0)	51,0 (47,0; 53,0)
МТ, кг	14,0 (12,0; 16,0)	16,0 (14,0; 18,0)**	15,0 (14,0; 16,0)	15,0 (15,0; 17,0)*
ОГ, см	47,0 (44,0; 48,0)	48,0 (45,0; 50,0)	49,0 (48,0; 50,0)	50,0 (49,0; 51,0)*
ОГК, см	50,0 (50,0; 52,0)	51,0 (50,0; 53,0)*	52,0 (50,0; 52,0)	52,0 (51,0; 53,0)*
ЕГК, см	3,0 (2,0; 4,0)	3,0 (2,0; 4,0)	3,5 (3,0; 4,0)	4,0 (3,0; 5,0)*

**Примітки:** \* достовірність відмінності показників у групі до та після лікування ( $p < 0,05$ ); \*\* достовірність відмінності показників у групі до та після лікування ( $p < 0,01$ ).

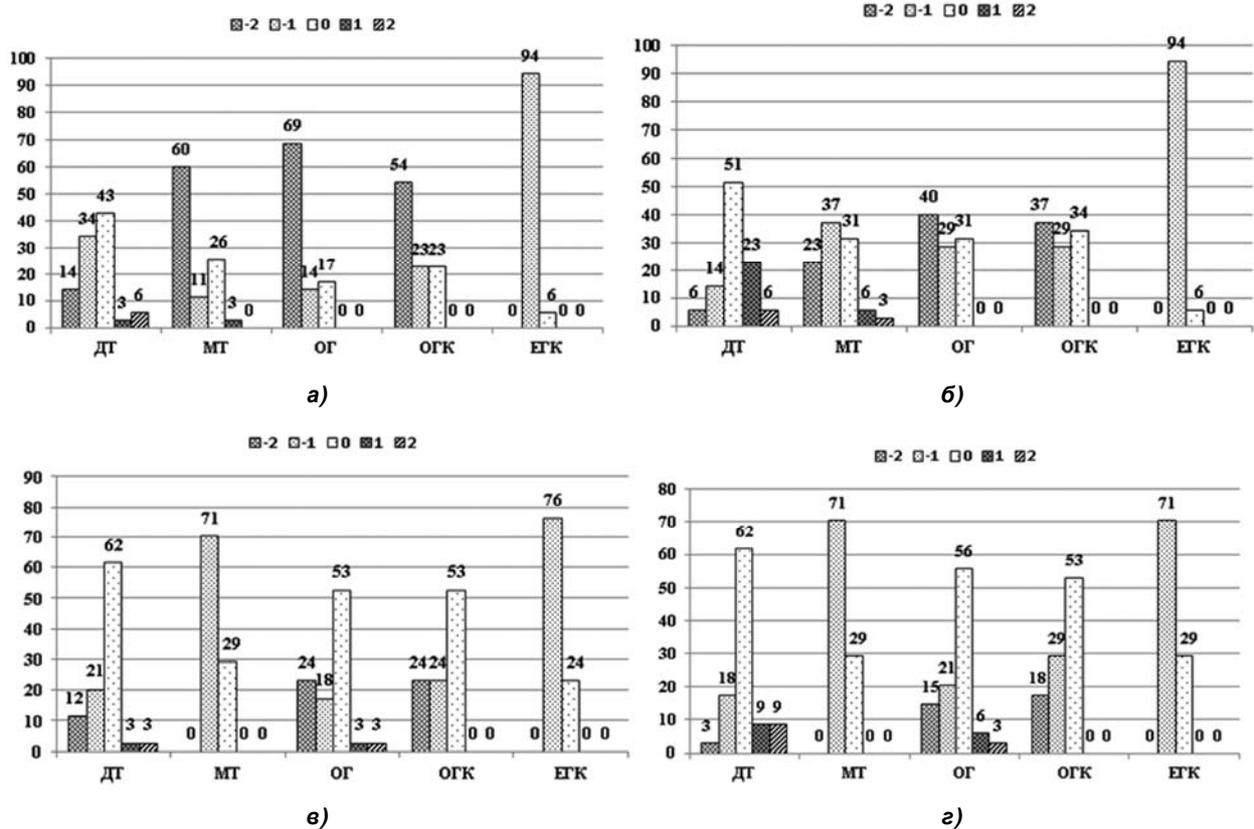


Рис. 1. Динаміка розподілів показників фізичного розвитку дітей з ураженнями ЦНС ОГ на початку (а) та наприкінці (б), а також КГ на початку (в) та наприкінці (г) піврічного курсу реабілітації.

Де: -2 – відповідає межам центильного розподілу < 5%; -1 – 5-25%; 0 – 25-75%; 1 – 75-95%; 2 – > 95%

Діти ОГ та КГ, не дивлячись на незначну вікову різницю, не відрізнялись за ДТ (см), проте за показниками ДТС (см) та ОГ (см) діти КГ значуще переважали дітей ОГ ( $p < 0,05$  та  $p < 0,01$ , відповідно). Значуще більшою в КГ, ніж в ОГ була також рухливість грудної клітини ( $p < 0,05$ ). Зважаючи на останнє важливою обставиною була оцінка індивідуальних варіантів змін з урахуванням центильних таблиць вікових розподілів показників ФР [8]. Тому на рівні з аналізом змін абсолютних значень показників ФР нами був застосований центильний метод оцінки з побудовою індивідуальних та групових профілів ФР [5], який застосовувався на початку та наприкінці курсу фізичної терапії.

Були проаналізовані зміни показників ФР дітей з ураженнями ЦНС за впливу піврічного курсу реабілітації (табл. 2). Значущі зміни у дітей ОГ, в яких серед засобів фізичної терапії використовувався метод Бобат, відзначались у суттєвому збільшенні ДТ ( $p < 0,05$ ), ДТС ( $p < 0,01$ ) та МТ ( $p < 0,01$ ). Позитивний ефект застосованої методики стосувався також показника ОГК ( $p < 0,05$ ), проте рухливість грудної клітки не збільшилась. У дітей КГ також відзначалась позитивна динаміка параметрів ФР, се-

ред яких значущі зміни ( $p < 0,05$ ) спостерігались за показниками МТ (кг), ОГ (см), ОГК (см) та ЕГК (см). Для більш прискіпливого аналізу важливо було оцінити отримані дані з урахуванням центильних статево-вікових розподілів (рис. 1) з побудовою профілів фізичного розвитку (рис. 2).

Достатньо інформативними виглядають дані центильного аналізу (рис. 1), які стосуються змін ДТ (см), МТ (кг), ОГ (см) та ОГК (см). За всіма перерахованими показниками відзначається позитивна динаміка. Найбільш значущі зміни стосуються показника ДТ, який у 51% дітей ОГ після закінчення курсу реабілітації відповідає популяційним значенням, а у 29% - перевищує такі, що майже відповідає нормативному розподілу. За показником МТ (кг) початкові значення вираженого дефіциту маси у 60% дітей після курсу зберігаються тільки у 23%. Такий перерозподіл відзначається в основному за рахунок збільшення дітей з незначним дефіцитом, проте нормативні значення МТ (кг) та її помірне збільшення відзначаються у 40% дітей на відміну від таких значень на початку курсу у 29% дітей з ДЦП. Більш активно відбувається розвиток грудної клітини, виражено низькі значення охопту якої

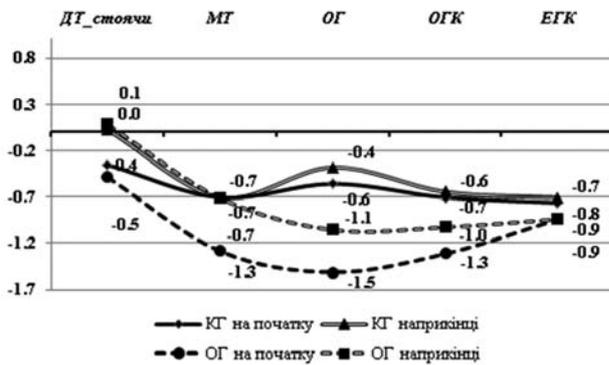


Рис. 2. Зміни профілю фізичного розвитку дітей дошкільного віку з ураженнями ЦНС за час піврічної реабілітації

(ОГК) зменшуються з 54% випадків на початку курсу до 37% випадків. Варіанти популяційних нормативних значень збільшуються з 23% до 34%. В той же час у ОГ абсолютно відсутня динаміка за показником рухливості грудної клітини. Позитивна динаміка відзначалась за показником ОГ (см), який після курсу реабілітації у 31% дітей відповідав нормативним значенням на відміну від 17% випадків на початку, а у 40% дітей знаходився в межах виражено низьких значень на відміну від 69% випадків на початку.

Аналізуючи показники ФР дітей КГ можна стверджувати, що певне покращення індивідуальних параметрів у порівнянні з популяційними відзначалось за показниками ДТ (см), ОГ (см), ОГК (см) та ЕГК (см). Тобто, можна констатувати, що ефект традиційної методики реабілітації, який відображався у абсолютних значеннях показників ФР, у співвідношенні з нормативними популяційними значеннями нівелювався за винятком показника ДТ (см).

Достатньо чітко останнє припущення підтвердилось даними аналізу змін профілів ФР дітей ОГ та КГ (рис. 2). Якщо у ОГ профіль ФР піднявся в межах популяції на 0,3 – 0,6 балів за показниками ДТ (на 0,6), МТ (на 0,6), ОГ (на 0,4) та ОГК (на 0,3), то у КГ тільки на 0,1 – 0,4 бали за показниками ДТ (на 0,4), ОГ (на 0,2), ОГК (на 0,1) та ЕГК (на 0,1).

Питанню дослідження ФР дітей дошкільного віку, а тим більше з ураженнями ЦНС та ще й за впливу різних лікувальних та реабілітаційних заходів приділяється недостатня увага, адже виникає суттєва проблема адекватної оцінки змін [6, 7, 8]. Насамперед, пов'язаних з індивідуальними особливостями розвитку дитини, які суттєво варіюють у дошкільному віці. Не менш значущим при оцінці ФР дітей з ураженнями ЦНС є варіативність перебігу патології, її проявів, механізмів компенсації порушень тощо [14]. Проте, створення уніфікованих центильних таблиць різних показників ФР дозволяє

в межах популяційних розподілів знаходити місце конкретного індивідууму з урахуванням віку та статі (як правило в межах тримісячних коридорів), а у подальшому оцінювати їх, що суттєво зменшує помилку оцінки [5].

Виходячи з результатів дослідження можна чітко визначити переваги та певні недоліки застосування методу Бобат в курсі фізичної терапії дітей з ураженнями ЦНС.

В першу чергу необхідно пояснити збільшення абсолютних значень ДТ, яке, на нашу думку, пов'язано із зменшенням тонусу напружених м'язів тулуба та нижніх кінцівок. При цьому ефект використання методу Бобат, у порівнянні з традиційними підходами, є більш вагомим при тривалому застосуванні, що дозволяє стверджувати його суттєвий вплив на нормалізацію м'язового тону у уражених відділах нервово-м'язового апарату [16, 17]. У даному випадку можна припустити більш оптимальну аферентну пропріоцептивну імпульсацію, яка може сприяти відновленню рухової функції [13, 17]. Не менш вагомим є вплив застосування методу Бобат на показник МТ, який не спостерігається при традиційних підходах до реабілітації. Звичайно, на гіпотетичному рівні певних ефектів обміну речовин, можна припустити, що використання активно-пасивних прийомів методу Бобат, сприяє активізації вісцеро-моторних та моторно-секреторних механізмів у внутрішніх органах та залозах внутрішньої секреції дітей з ураженнями ЦНС, що, на нашу думку, може забезпечувати тенденцію до відновлення МТ до популяційного рівня [9]. Проте, дане припущення вимагає більш точної аргументації, адже є достатня кількість інших чинників, які можуть впливати на збільшення МТ. Як приклад, покращення апетиту, стимуляція центральних механізмів тощо. Аналогічно можна пояснити покращення таких показників ФР, як ОГ та ОГК. Деяко неочікуваною на цьому фоні виглядає динаміка показника ЕГК, який за абсолютними та оціночними значеннями залишається, при застосуванні методу Бобат, незмінним. Окремим питанням, в зв'язку із неоднорідністю груп, є вплив методу Бобат на ФР при різних нозологічних формах ДЦП, проте це питання подальшого аналізу.

**Висновки та перспективи подальших досліджень.** В цілому можна стверджувати, що застосування методу Бобат-терапії у курсі фізичної терапії дітей дошкільного віку з різними формами ДЦП, більш ефективно, у порівнянні з традиційними підходами, впливає на ФР дітей та сприяє оптимізації ваго-зростових та охопних показників будови тіла.

Отримані результати дозволяють більш об'єктивно обґрунтовувати критерії ефективності різних засобів та методів фізичної терапії дітей з ураженнями ЦНС, що може бути досягнуто у подальшому.

## Referens

1. Beseda VV, Romanchuk AP. Metodichni aspekty provedennya ta organizacii masazhnoї gimnastiki u rann'omu vici [Methodological aspects of massage and gymnastics organization at an early age]. *Medical rehabilitation, balneology, physiotherapy*. 2009; 4 (60): 37-9. [Ukrainian].
2. Bukhovets BO. Efektivnist zastosuvannya metodu Bobat v korekcii psihofizichnogo stanu ditei doshkilnogo viku z ruhovimi rozladami [The effectiveness of the Bobat method in the cracking of the psychophysical state of preschool children with motor disorders]. *Science Rise*. 2015; 2 (5), 21-5. [Ukrainian].
3. Ovcharenko ES, Fefelova VV, Koloskova TP. Fizicheskoe razvitie mladshih shkolnikov s detskim cerebralnim paralichom [Physical development of younger school children with cerebral palsy]. *Sibirskii medicinskii jurnal (Irkutsk)*. 2014; 3: 82-4 [Russian].
4. Panenko AV, Noskin LA, Romanchuk AP. Individualne sanotipuvannya yak osnova adresatnih korekciino-reabilitacinih zahodiv [Individual sanotyping as a basis for addressing correction and rehabilitation measures]. *Odeskii medichnij jurnal*. 2004; 1: 65-8. [Ukrainian].
5. Romanchuk, AP. *Likarsko-pedagogichnij kontrol v ozdorovchii fizichnij kulturi* [Medical and pedagogical control in physical culture]. Odesa: Bukaev VV, 2010. [Ukrainian].
6. Ruzieva NK. Antropometricheskie pokazateli malchikov s detskim cerebralnim paralichom v vozraste 3-7 let [Anthropometric indices of boys with cerebral palsy at the age of 3-7 years]. *Vrach-aspirant*. 2011; 5 (3): 492–9. [Russian].
7. Safonova NG, Sitnikova EP, Leont'ev IA. Parametry fizicheskogo razvitiya u detej s detskim cerebral'nym paralichom [Parameters of physical development in children with cerebral palsy]. *Nacionalnaya Associaciya Uchenih*. 2015; 8-2 (13): 119-21. [Russian]
8. Shevchenko IM. (). *Ocinka fizichnogo ta psihomotorного rozvitku ditei* [Assessment of physical and psychomotor development of children]. Dnipropetrovsk: VTK Drukar, 2010. [Ukrainian].
9. Brooks J, Day S, Shavelle R, Strauss D. Low weight, morbidity, and mortality in children with cerebral palsy: new clinical growth charts. *Pediatrics*. 2011; 128: 299–307. PMID: 21768315. DOI: 10.1542/peds.2010-2801.
10. Bukhovets BO. Control psychophysical children's development under the correction movement disorder. *Journal of Education, Health and Sport*. 2016; 6 (2): 200-10.
11. Bukhovets BO, Romanchuk AP. Bobath therapy in correction of psychomotor development of children with organic injuries CNS. *Journal of Health Sciences*. 2014; 4 (6): 71-8.
12. Kollen BJ, Lennon S, Bernadette L, Wheatley-Smith L, Scheper M, Buurke H, Halfens J, Geurts A, Kwakke G. The Effectiveness of the Bobath Concept in Stroke Rehabilitation: What is the Evidence? *Stroke*. 2009; 40, 89-97.
13. Mikołajewska E. Bobath and traditional approaches in post-stroke gait rehabilitation in adults. *Biomedical Human Kinetics*. 2017; 9: 27-33. DOI: <https://doi.org/10.1515/bhk-2017-0005>.
14. Nyankovsky SL, Pushnyk AI, Kuksenko OV. Peculiarities of somatic pathology in children with cerebral palsy (literature review). *Zdorove rebenka*. 2017; 1: 54-62.
15. Schmelzle C, Rother M, Offerman S, Eckerter S. The Bobath concept today: still appropriate yesterday—a nursing error today? *Pflege Z*. 2004; 57: 233-6.
16. Sterr A, Freivogel S. Intensive training in chronic upper limb hemiparesis does not increase spasticity or synergies. *Neurology*. 2004; 63: 2176–7. PMID: 15596776.
17. Varadharajulu G, Shetty L, Sahoo K. The Effect of Bobath Concept and Conventional Approach on the Functional Outcome in the Post Stroke Hemiplegic Individuals. *Journal of Sports and Physical Education*. 2017; 4 (2): 10-4.

УДК 616.831-009.11-053.2+615.825

**ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ФИЗИЧЕСКОГО РАЗВИТИЯ ДЕТЕЙ  
С ДЦП ПРИ ПРИМЕНЕНИИ МЕТОДА БОБАТ  
В КУРСЕ ФИЗИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ**

**Буховец Б. О., Романчук А. П.**

**Резюме.** Проведены исследования динамики показателей физического развития детей дошкольного возраста с ДЦП при использовании Бобат-терапии на протяжении 6-ти месяцев. Показано, что после 6-ти месячной физической терапии методом Бобат, по сравнению со стандартными подходами, имел место рост показателей физического развития детей, в частности длины тела ( $p < 0,05$ ), массы тела ( $p < 0,01$ ) и окружности грудной клетки ( $p < 0,05$ ).

**Ключевые слова:** метод Бобат, физическое развитие, детский церебральный паралич, физическая терапия.

UDC 616.831-009.11-053.2+615.825

**Dynamics of Physical Development Indicators in Children with Cerebral Palsy using Bobat Method in the Course of Physical Therapy**

**Bukhovets B. O., Romanchuk O. P.**

**Abstract.** Despite the existence of traditional and diverse ranges of author approaches for physical therapy, there is still a problem of choosing and applying the most effective methods of physical rehabilitation.

The physical development as a complex characteristic is one of the leading assessments of the morpho-functional state of children in its development and in the process of growth. An important component of the child's development is the structure of the body, which is characterized by a number of anthropometric parameters that determine the features of sizes proportionality, indicating the physiology of the musculoskeletal, muscular, nervous and other systems of the body, as well as signaling the development of the child's pathology.

The purpose of this study is to determine the effect of the physical therapy using the Bobat method on the parameters of physical development in preschool children with cerebral palsy.

The main indicators of physical development (PD) in preschool children include body weight (BW, kg), body length standing (BL, cm) and sitting (BLS, cm), head coverage (HC, cm), chest coverage (CC, cm) and its excursion (CE, cm). Other indicators of physical evolution have not been widely used in practice. All indicators of PD have been investigated using traditional methods.

For the determination of preschool age children's PD with various CNS lesions we examined influence of the physical therapy using the Bobat method, 35 children aged  $4.1 \pm 1.1$  years (at the beginning of the course). That was the main group (MG). We conducted all of 72 procedures. There was also a control group (CG), where the results of PD were studied and analyzed in 34 children aged  $3.8 \pm 0.9$  years who were undergoing rehabilitation using standard methods.

The course of Bobat therapy included: the provision of treatment using specialized child's body position, the reduction of the influence of pathological reflexes (ASSHT, lip reflex (snot reflex), sucking, search, Moreau, cross extensor reflex, etc.) on the musculoskeletal system and implementation of the complex of exercises for the formation of elementary motor skills and the development of basic physical qualities.

Studies of the dynamics of the physical development indicators of preschool children with cerebral palsy were carried out using Bobat therapy during 6 months. It was shown that after 6-month physical therapy using Bobat method, in comparison with standard approaches, there was an increase in physical development indices of children, in particular, body length ( $p < 0.05$ ), body weight ( $p < 0.01$ ) and circumference thorax ( $p < 0.05$ ).

**Keywords:** Bobat method, physical development, cerebral palsy, physical therapy.

Стаття надійшла 17.08.2017 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs02.04.216

UDC 615.832.9+615.8:616-004:616-071.4

Lysenko Y.<sup>1</sup>, Mytckan B.<sup>2</sup>, Vypasnjak I.<sup>2</sup>, Popel' S.<sup>2</sup>

## SKUTECZNOŚĆ MIEJSCOWEJ KRIOTERAPII W LECZENIU PACJENTÓW Z MIĘŚNIOWO - POWIĘZIOWYM ZESPOŁEM BÓLOWYM

<sup>1</sup>Centrum rehabilitacji Wiktoria Król, Radzyń, Polska<sup>2</sup>Prekaturalny Uniwersytet Narodowy imieniem Wasyl Stefanyk, Iwano-Frankowsk, Ukraina

popelsergij@gmail.com

Celem pracy była ocena skuteczności miejscowej krioterapii u chorych na stwardnienie rozsiane skomplikowane z zespołem mięśnia sercowego. Badanie kliniczne 105 pacjentów w wieku 26-58 lat przeprowadzono przed wprowadzeniem programu rehabilitacji, 10 sesji i po 20 sesjach miejscowej krioterapii. Stan neurologiczny i ciężkości zespołu myofascial w skali EDSS, FS, Your, NTSS-9 i kwestionariusz Van Korff. Kompleksowy program rehabilitacji, który zapewnia połączenie krioterapii miejscowej z akupunkturą, fizjoterapią, ćwiczenia rozciągające i rozluźnienia mięśni. Ocenę skuteczności środków rehabilitacyjnych przeprowadzono zgodnie ze stopniem regresji zespołu bólowego. Wyniki badania. Program autorski z rehabilitacji ruchowej pacjentów otrzymujących potencjał rehabilitacyjny, opracowany na podstawie lokalnej krioterapii w połączeniu z ćwiczeniami, aby rozciągnąć mięśnie i efekt akupunktury na zmniejszenie bólu u 89,5% chorych, w 10,5% jest całkowite zaprzestanie bólu. Pozytywny wpływ krioterapii miejscowej w celu zmniejszenia napięcia bólu VAS udowodnienie możliwości jej zastosowania w celu zmniejszenia bólu w terapii pacjentów ze stwardnieniem rozszianym powikłanej zespołem bólowym myofascial. Najbardziej wyraźny efekt dotyczy składników, które reprezentują ostry ból neuropatyczny, w mniejszym stopniu – przewlekły ból.

**Słowa kluczowe:** stwardnienie rozsiane, zespół mięśnia sercowego, ból, rehabilitacja fizyczna, krioterapia.

**Wstęp.** W Dzisiejszych czasach zagadnienia diagnostyki i leczenia pacjentów chorych na stwardnienie rozsiane (SM) z mięśniowo – powięziowym zespołem bólowym (MFPS) przybierają na aktualności dlatego, że u 80% pacjentów objawy bólowe występują często, a w 45% przypadkach – są stałym objawem tego schorzenia [1, 11]. Według danych niektórych autorów [6, 7, 23], ci pacjenci częściej mają grupę niepełnosprawności i w dużej

mierze wykazują brak przystosowania społecznego, w porównaniu z chorymi na SM bez towarzyszącego mięśniowo – powięziowego zespołu bólowego [26].

Większość badaczy wskazuje na różnorodność przyczyn i objawów bólowych u chorych na SM [3, 5, 16, 30]. Jednak nie ma jednolitej koncepcji co do przyczyn powstania, patogenezy MFPS w zależności od postaci SM, formy przebiegu, wieku oraz płci chorych na SM.[15, 19, 24].Do dnia dzisiejszego pozostaje dyskusyjnym zagadnienie relacji zespołu bólowego klinicznych wariantów przebiegu SM [4, 22].

Na dzień dzisiejszy nie istnieje jednolita systematyka MFPS w przebiegu SM, są również rozbieżności co do analizy informacyjno – strukturalnej [21].

Wyodrębniamy ból ostry i przewlekły, według klasyfikacji patogenetycznej zespół bólowy występuje jako somatogeny (nocyceptywny), neuropatyczny i psychogeny [18].

Najczęstsze przyczyny powstania bólu to: zaburzenia ruchowe oraz zaburzenia napięcia mięśniowego w postaci punktów spustowych, rzadziej towarzysząca SM, osteoporoza, przewlekły brak aktywności ruchowej i jako skutek choroba zwyrodnieniowa wielostanowa [24].

Neuropatyczne zespoły bólowe w przebiegu SM ujawniają się w przypadku wciągnięcia w proces chorobowy obwodowych lub ośrodkowych struktur, powiązanych z przekazaniem nocycyceptywnych bodźców [28]. Wśród ostrych nocycyceptywnych zespołów bólowych, wyróżniamy neuralgię nerwu trójdzielnego, występującą u chorych na SM 300 razy częściej w porównaniu ogólną populacją ludzi [29]

Ostre korzeniowe bóle w kończynach mogą powstawać u 13% chorych na SM [13]. Ich związek z SM wynika z powstawania ognisk demielinizacji na poziomie wewnątrzdeniowego nerwu tylnych rogów przy nieobecności zmian uciskowych [14].

Toniczne mięśniowe skurcze u chorych n SM są odbierane jak ściskające, ciągnące, mogą

występować przez dłuższy lub krótszy okres czasowy, po jednej lub obu stronach [15].

Badania NRM udowodniły, że toniczne skurcze mogą powstawać na skutek uszkodzenia korowo – rdzeniowych szlaków ruchomych na jakimkolwiek poziomie poniżej kory mózgowej [5]. Obustronne objawy świadczą o rdzeniowym źródle patologii jednostronnej, o procesie w okołordzeniowych gangliach [14]. W piśmiennictwie są przypadki, kiedy skurcze toniczne występowały pierwszymi objawami SM, ok. 10 lub więcej lat przed chorobą [25, 27-29].

Przewlekłe zaburzenia czucia, parestezję, u chorych n SM według różnych autorów spostrzegane od 14% do 41% przypadków [9]. Chorzy zgłaszają mrowienie, drętwienie kłucia, pieczenie, zgłasza w dłoniach i stopach. Badanie kliniczne tych chorych może wykazać (60 %-95%) zaburzenia czucia bólu i temperatury typem mozaicznym lub neuropatycznym [15].

Szczególną grupę stanowią bóle psychogenne, niezależnie od somatycznych, wisceralnych, lub neuronalnych porażień i w dużym stopniu są wyznacznikiem psychosocjalnych przyczyn [22].

Leczenie zespołu bólowego w przebiegu SM jest trudne i zależy od przyczyny bólu. W leczeniu bólu nocyceptywnego stosuje się NLPZ. W celu zmniejszenia negatywnych skutków (toksyczny wpływ na błonę śluzową żołądka i dwunastnicy, zalecane stosowanie inhibitorów cyklooksygenazy 2 typu (meloksykam, tenoksikam) [9].

Do leczenia bólu neuropatycznego (alodynii, piekący, strzelający ból, niezależnie od efektu leczenia stosujemy trójpierścieniowe antydepresanty [4]. Panuje opinia, że efekt przeciwbólowy osiąga się przez hamowanie zwrotnego wychwyty noradrenaliny w synapsach ośrodkowego antynocyceptywnego systemu [14]. Niestety ich szerokie zastosowanie jest ograniczone przez szereg ubocznych efektów. Selektywne inhibitory zwrotnego wychwyty serotoniny (fluoksetyna, paroksetyna Inn.), bez względu na mniejsze efekty uboczne, również nie znalazły zastosowania na szeroką skalę przez niewystarczający przeciwbólowy efekt [13].

Leki przeciwdrgawkowe tradycyjnie są stosowane w leczeniu ostrego neuropatycznego bólu [21]. Obecnie zasadniczym preparatem w leczeniu neuralgii nerwu trójdzielnego w przebiegu SM, jest karbamazepina i gabapentyna (finlepsyn, tegretol). Równolegle stosuje się inne leki przeciwdrgawkowe [30]. Niemniej musimy pamiętać, że nawet leki najnowszej generacji, pozbawione wystarczającego specyficznego działania w blokowaniu tylko nocycepsji, w rezultacie mogą nasilać skutki uboczne chorych na SM, a zwłaszcza osłabienie siły mięśniowej i ataksję.

Przegląd środków farmakologicznych daje do zrozumienia, że wszystkie równie z pozytywnymi efektami wykazują cały szereg działań ubocznych, które często niwelują pozytywne działania tych leków, często istotnie komplikują a nawet uniemożliwiają ich stosowanie w systemie leczenia pacjentów z SM.

W związku z powyższym, interesującym jest zastosowanie krioterapii miejscowej (KL), jako niekonwencjonalnej metody leczenia MFPS u pacjentów z SM. W literaturze naukowej [8] kriokomora potęguje emisję aminokwasów, wzorem chemicznym podobnych do GAMK. GAMK z kolei występuje głównym hamującym mediatorem neuroprzekaznikiem biorącym udział w przekazaniu i modulacji bólu. Zawdzięczając interakcji z  $\alpha 2\delta 2$ - subjednostkami kanałów wapnia oraz inhibicji wejścia jonów wapnia do neuronu na skutek działania suchego zimna, obniża się nadpobudliwość membran komórek, zmniejsza się nadwrażliwość nocyceptywnych neuronów: nasila się synteza GaMK, co sprzyja zwiększeniu aktywności antynocyceptywnego mechanizmu: inhibicja syntezy reaktywnego neuroprzekaznika glutamata doprowadza do zmniejszenia pobudliwości nocyceptywnych struktur i zapobiega śmierci neuronów: modulacja aktywności NMDA-receptorów pozwala oddziaływać na procesy utrwalenia „pamięci bólowej” [2].

Badania kliniczne pokazują że zabiegi krioterapii ogólnoustrojowej są wysoce skuteczne w leczeniu i rehabilitacji chorych na neuralgię po półpaścu i cukrzycową [13, 23]. Są dane, wskazujące na pozytywne działanie lecznicze u chorych na neuralgię nerwu trójdzielnego, neuralgiach postpolio, odruchowej dystrofii objawowej [19].

Niemniej danych w literaturze, świadczących o skuteczności krioterapii w leczeniu SM jest niewiele, co tłumaczy nasze zainteresowanie tym zagadnieniem i zachęcało do przeprowadzenia własnych badań na ten temat, czyli leczniczego działania KL na MFPS u chorych na SM.

**Celem pracy** jest zbadanie wpływu kompleksu rehabilitacji fizycznej (lokalna krioterapia, ćwiczenia rozciągające i akupunktura) na zmniejszenie intensywności bólu u pacjentów z stwardnieniem rozsianym powikłanym zespołem bólu mięśniowo – szkieletowego.

**Metodologia badań.** Przebadano i leczono 105 chorych na SM (Mack-Donald) w wieku od 26 do 58 lat. Badania zostały przeprowadzone przed rozpoczęciem rehabilitacji, po 10 i po 20 zabiegach krioterapii miejscowej. Stan neurologiczny i stopień niepełnosprawności były oceniane według skal EDSS oraz FS. Stopień nasilenia zespołu bólowego podlegał ocenie wg 10-stopniowej wizualnej analogowej skali VAS oraz skali oceny objawów neuropatii (NTSS-9),

zaś intensywność bólu przewlekłego oraz jego wpływ na stopień nieprzystosowania społecznego podlegał ocenie wg skali Van-Korfa.

Badania były przeprowadzone na samym początku cyklu rehabilitacji oraz w trakcie cyklu 1 raz dziennie przez 10-20 dni zabiegowych w celu natychmiastowej zmiany leczenia.

Podstawową grupę (68 pacjentów) stanowiły chorzy z manifestacją MFPS, po zakończeniu podstawowego cyklu rehabilitacji, w tym krioterapii ogólnoustrojowej [17], specjalistycznej neurorozwojowej kinezyterapii (K.Bobath, PNF) w celu wypracowania prawidłowych wzorców statodynamicznych oraz magnetostymulację aparatem VIOFOR z poziomem indukcji 0.05 militesla oraz igłoterapię punktów spustowych.

Nasilenie doznań bólowych było oceniana wg subiektywnej oceny chorych. Zostały wydzielone dwie grupy w stosunku do poziomu potencjału rehabilitacji. (PIT). W skład pierwszej grupy (EG-1) z wysoką punktacją PIT weszli pacjenci z poziomem bólu do 5 punktów (ocena VAS jako „umiarkowany”). W skład drugiej grupy (EG-2) z niskim RP weszli pacjenci z subiektywną oceną bólu powyżej 5 punktów, oszacowany jako „silny ból”. Grupę kontrolną stanowiły pacjenci [17], leczeni według ogólnych zasad MFPS.

Badanie chorych na SM było uzupełniane badaniem neurologicznym, przeprowadzonym zgodnie z wytyczonym schematem [18]. Szczegółową uwagę zwracano na dyskryminację segmentarną zaburzeń systemu nerwowego [4, 27]. Brano pod uwagę zaburzenia ruchowe, czuciowe oraz wegetatywne.[13].

Optymalna częstotliwość stosowania KL u pacjentów dobierana indywidualnie przez trakcie? ankietowanie. Oprócz opisywania bólu, wszyscy pacjenci przeszli neuropsychologiczne testy po takim parametrach jak: poziom niepokoju, depresji, jakości spania, senności.

Skuteczność rehabilitacyjnego leczenia oceniali stopniem regresji zespołu bólowego [30], używając najprostszycy metod i testów: VAS, werbalna skala oceny oraz skala werbalna, powtórzenie [18].

Obróbkę danych przeprowadzono na komputerze IBM PC z wykorzystaniem pakietu analizy statystycznych danych program „Primer of Biostatistics, version 4,03 by stadion A.Glantz” oraz Excell 2008, odpowiednio do tematu badania. Krytyczny poziom prawdopodobieństwa zerowej hipotezy przyjęto 0,05.

**Rezultaty badań.** Wszyscy pacjenci chorzy na SM uskarżali się na bóle w plecach przy przyjęciu. Bóle często promieniowały do uda, dolnych i bocznych partii brzucha, spowodowane uciskiem

brzusznych gałęzi nerwów rdzeniowych na skutek zwężenia przestrzeni międzykręgowej. U wszystkich pacjentów tej grupy stwierdzono dyskopatyczne zmiany w trakcie badania manualnego. Nie stwierdzono korelacji pomiędzy obrazowymi zmianami na NRM i objawami klinicznymi. Około połowa pacjentów (46,0%) uskarżała się na okresowe bóle w piersiowym i lędźwiowym odcinkach kręgosłupa. Największa ilość punktów w skali VAS – to 62 mm; zaś średnia ocena bólu stanowiła 33,0±0,9 mm. Charakter i lokalizacja bólu u chorych na SM są w **tab. 1.**

**Tab. 1** – Charakter i lokalizacja bólu u chorych na stwardnienie rozsiane

Charakter i lokalizacja bólu	Liczba chorych	
	Abs	%
Odcinek Th	18.	92
Odcinek Th-L	14	74
Odcinek L-S z promieniowaniem do jednej KD	11	65
Odcinek L-S z promieniowaniem do obu KKD	4	19

Dane z **tab. 2** świadczą, że u 63,2% pacjentów z zespołem bólowym, występują również zaburzenia postawy ciała.

**Tab. 2** – Charakter i częstotliwość głównych objawów klinicznych u chorych na stwardnienie rozsiane

Objawy kliniczne	Liczba chorych	
	Abs.	%
Palpacyjna bolesność wyrostków kolczystych	10	48
Palpacyjna bolesność punktów przykręgosłupowych	14	77
Wzmoczone napięcie mięśni pleców	6	29
Anizorefleksja odruchów ścięgniowych ze stawów kolanowych	5	19
Anizorefleksja odruchów ścięgniowych ze stawów skokowych	5	19
Dodatni objaw na rozciąganie	3	8

Dość często ból promieniuje do palucha wraz z odczuciem mrowienia i przeczulicy. Obserwuje się osłabienie mięśni prostowników palucha lub stopy, zniesienie odruchu ze ścięgna Achillesa. Korzeniowy zespół S1 charakteryzuje się promieniowaniem bólu po tylnej powierzchni uda i podudzia aż do V palca stopy. Obserwuje się osłabienie siły mięśniowej zginaczy stopy i palców. Najczęściej występuje porażenie obu korzeni.

W badaniu występuje wzmoczone napięcie podłużnych mięśni kręgosłupa, bólowe ustawienie

туłowia. Palpacyjna bolesność wyrostków kolczystych L<sub>4-5</sub> i S1. Występują trudności lokomocyjne oraz zmiany pozycji ciała bez pomocy osób trzecich. W badaniu ortopedycznym występują ograniczenia ruchów krańcowych odcinka lędźwiowego kręgosłupa (85,0%), oraz bólowe ustawienie tułowia (92,0%).

W badaniu palpacyjnym występuje wzmożone napięcie mięśni pleców 91,0%.

W rezultacie analizy wyników badań widać, że podczas trwania cyklu rehabilitacji w grupie EG-1 wartości VAS obniżyli się (ryc. 1), natomiast w grupie EG-2, zaobserwowano znaczące zmniejszenie bólu, co potwierdza skuteczność KL w leczeniu zespołu bólowego (ryc. 2). Rezultaty badań w odniesieniu do skali ogólnej oceny objawów neuropatii (NTSS-9) potwierdzają istotną różnicę stanu chorych na SM przed i po stosowaniu KL.

Wśród somatogennych zespołów bólowych chorzy na SM zgłaszają bóle pleców – od 35,0% przez pierwsze 5 lat choroby, do 85% w ciągu 15 lat od momentu zachorowania, bóle wielostanowe – 9,3% chorych.

Minimalna skuteczna ilość zabiegów – do 10 dni zabiegowych. U 68% chorych było osiągnięto zmniejszenie dolegliwości bólowych bez skutków ubocznych. Najskuteczniejszy efekt terapeutyczny (83,0% chorych) osiąga się po 10 dniach zabiegowych. Po 20 dniach zabiegowych zastosowanie KL przyniosło ulgę 17,0% chorych.

Po zakończeniu syklu terapeutycznego składającego się z 20 zabiegów KL odnotowano prawdopodobne ( $p < 0,05$ ) zmniejszenie bólu w skali VAS: przed leczeniem średnia wartość stanowiła  $4,89 \pm 0,33$  punktu, po zakończeniu ostatniego zabiegu – tylko  $1,81 \pm 0,15$  punktu (ryc. 1).

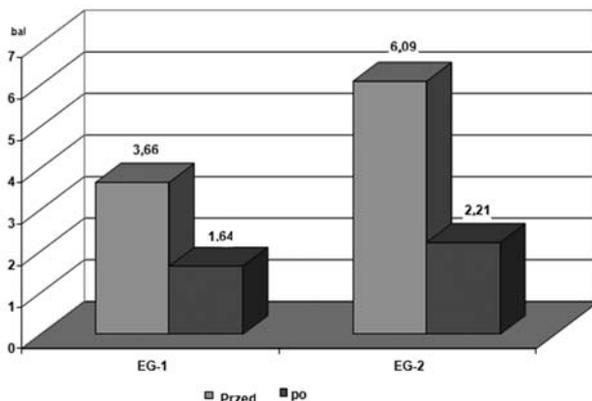
Przy podziale chorych na dwie grupy manifestujące? wykazujące intensywność zespołu bólowego (do 5 i ponad 5 punktów w skali VAS),

widać duże prawdopodobieństwo, aczkolwiek wyniki były nieco lepsze u chorych z punktacją VAS poniżej 5 punktów. A więc u chorych z grupy EG-1 dane stanowiły:  $3,66 \pm 0,22$  przed i  $1,64 \pm 0,12$  punktów po zakończeniu cyklu terapeutycznego co stanowi 45,4% ( $p < 0,05$ ), u chorych grupy EG-2 –  $6,09 \pm 0,83$  i  $2,21 \pm 0,03$ , co stanowi 36,33%, odpowiednio ( $p < 0,05$ ). Prawdopodobieństwo poprawy obserwuje się również przy użyciu skali ogólnej oceny objawów neuropatii NTSS-9.

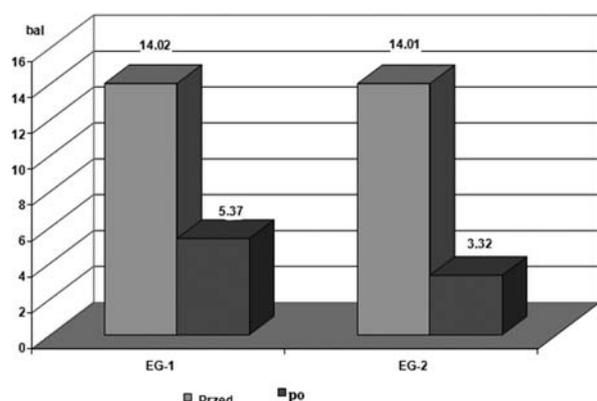
W EG -1 przed leczeniem tę wartości stanowiły  $14,02 \pm 1,06$  punktów, po zakończeniu cyklu rehabilitacji- $5,37 \pm 0,63$ ; w EG-2 - $14,01 \pm 1,23$  punktów przed i  $3,32 \pm 0,94$  punktów po leczeniu (ryc. 2). Przy czym, poprawa stanu w głównej mierze dotyczyła takich składowych, jak bóle piekące i strzelające, alodynia, dyskryminacja czucia powierzchniowego, skurcze mięśni. W mniejszym stopniu poprawa dotyczyła bóle ciągłych, klucia, drętwienia i oziębłości.

Skuteczność KL była potwierdzona pozytywnym wzrostem wyników ankiety Van-Korfa w stopni dużego prawdopodobieństwa (ryc. 3). A więc przed stosowaniem KL ocena stanowiła  $15,89 \pm 2,03$  punktów, po 10 zabiegach-  $9,29 \pm 1,05$  ( $p < 0,05$ ); w skali dezadaptacji-  $15,16 \pm 2,72$  i  $6,14 \pm 0,44$  odpowiednio ( $p < 0,05$ ), niezdolnością do pracy w stopniu nieznacznym, co odpowiada 2 kategorii bólu przewlekłego.

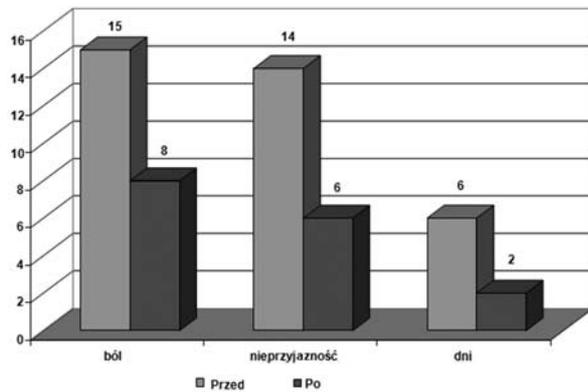
Średniomiesięczna ilość dni niezdolności do wykonywania czynności dnia codziennego przez dolegliwości bólowe, stanowiła u większości chorych od 5 do 10 dni (cykl rehabilitacyjny wynosi  $6,36 \pm 2,84$ ). Po zebraniu wywiadu po leczeniu w kriokomorze średniomiesięczna ilość dni niezdolności do wykonywania czynności dnia codziennego przez dolegliwości bólowe stanowiła u większości chorych tylko  $1,04 \pm 0,08$  ( $p < 0,05$ ). Przy czym 18,8% pacjentów nie zgłaszały żadnych ograniczeń do wykonywania



**Ryc. 1.** Zmiana wartości zmniejszenia bólu w ciągu cyklu rehabilitacyjnego u chorych z SM z towarzyszącym MFPS w skali VAS



**Ryc. 2.** Zmiana wartości zmniejszenia bólu w ciągu cyklu rehabilitacyjnego u chorych z SM z towarzyszącym MFPS w skali NTSS-9



**Рис. 3.** Zmiana wartości zmniejszenia bólu w ciągu cyklu rehabilitacyjnego u chorych z SM z towarzyszącym MFPS w skali Van-Korfa

czynności dnia codziennego przez dolegliwości bólowe (rys. 3).

Po przeprowadzeniu neuropsychologicznych testów nie odnotowano statystycznie istotnych zmian w skali trwogi, depresji, jakości snu i stopnia senności. Przy tym po zaaplikowaniu cyklu KL, chorzy zgłaszali senność przed zabiegami, niemniej wartości w skali senności u chorych EG-1 nie zwiększyły się. Natomiast wartości w skali senności u chorych EG-2 nieprawdopodobnie zmniejszyły się. od  $8,11 \pm 1,01$  do  $6,32 \pm 0,74$  punktów po leczeniu ( $p > 0,05$ ).

U wszystkich chorych, najczęściej po pierwszych 2-3 zabiegach obserwowano nieznaczne bóle głowy, zawroty, niezborność ruchów, ataksję.

U większości pacjentów uboczne działania miały po 5 zabiegu. A więc nie stanowiło to przeciwwskazań do kontynuacji zabiegów. Dwóch pacjentów zgłosiło wzrost łaknienia i przyrost masy ciała o 1-2 kg. U jednej pacjentki przerwano cykl leczenia w wyniku nasilenia objawów ataksji, senności, zahamowania psychofizycznego: te objawy utrzymywały się nawet po zaprzestaniu krioterapii. Nie udało się osiągnąć u niej efektu przeciwbólowego.

Mimo nieznacznych efektów ubocznych na początku cyklu, większość chorych (94 osoby) oceniła efekty leczenia jako dobre, troje - jako satysfakcjonujące. Na dobrą tolerancję zabiegów wskazało 85 chorych, na satysfakcjonującą – 19, nie satysfakcjonującą – 1 pacjent.

#### Wnioski

- Po analizie piśmiennictwa, można wnioskować, że leczenie zespołu bólowego u chorych na SM powikłanego MFPS jest nadal aktualnym i nierozwiązanym zagadnieniem.
  - Korzystny wpływ KL w leczeniu zespołu bólowego w skali VAS udowadnia docelowość zastosowania w leczeniu chorych na SM powikłanego MFPS. Najlepsze efekty uzyskano w leczeniu ostrego neuropatycznego bólu, w mniejszym stopniu – bólu przewlekłego. Poza działaniem przeciwbólowym, KL pozwoliła zmniejszyć stopień dezadaptacji społecznej chorych na SM oraz zmniejszyć średniomiesięczną ilość dni niezdolności do wykonywania czynności dnia codziennego przez dolegliwości bólowe.
  - Przedstawiony program rehabilitacji fizycznej chorych na SM z załączeniem potencjalnych rezerw chorego, opracowany na bazie zastosowania KL w połączeniu z kinezyterapią oraz igłoterapią, pozytywnie działa na zmniejszenie dolegliwości bólowych u 89,5% chorych, lub całkowite zniesienie bólu (10,5%). Kompleksowość programu polega na połączeniu KL z igłoterapią oraz kinezyterapią.
  - W aspekcie psychoemocjonalnym nastąpiły pozytywne zmiany, chęci do wykonania ćwiczeń, oraz do procesu leczenia w ogóle. Pacjenci zgłaszali zmniejszenie poczucia stresu, trwogi, niepokoju, niepewności. Modyfikowano również motywacyjne mechanizmy chorych, dążenia do prowadzenia zdrowego trybu życia oraz polepszenia jakości życia.
- Perspektywy dalszych badań** mają na celu ustalenie skuteczności programów rehabilitacji przy użyciu różnych rodzajów krioterapii, z uwzględnieniem etiopatogenezy zespołu bólowego.

#### References

- Baginskiy FV, Galinovskaya NV, Usova NN, i dr. Rasseyanny skleroz: sovremennoe sostoyanie problemy. *Problemy zdorovya i ekologii*. 2010; 25 (3): 75–80. [Russian].
- Kuzmina USh, Bakhtiyarova KZ, Vakhitova YuV. Glutamatnye NMDA-retseptory i rasseyanny skleroz. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im CC Korsakova*. 2015; 115 (8): 63–4. [Russian].
- Guseva MR. Rasseyanny skleroz i ego oftalmologicheskie proyavleniya u detey raznogo vozrasta. *Rossiyskaya detskaya oftalmologiya*. 2014; 2: 51–9. [Russian].
- Zavalishin IA, Peresedova AV, Stoyda NI, i dr. Diagnostika i lechenie rasseyannogo skleroza. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im CC Korsakova*. 2011; 111 (6): 89–96. [Russian].
- Kamenova SU. Rasseyanny skleroz: sovremennyy vzglyad na staruyu problemu. *Novosti meditsyny i farmatsii*. 2013; 469 (4): 56–61. [Russian].
- Karnaukh VN. Analiz invalidizatsii pri rasseyannom skleroze. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal (Irkutsk)*. – 2011. – T. 100, № 1. – S. 115–117. [Russian].
- Karnaukh VN, Barabash IA. Semeynyy rasseyanny skleroz. *Dalnevostochnyy meditsinskiy zhurnal*. 2009; 1: 71–2. [Russian].

8. Korelina AA VS Myakotnykh, VB. Aretinskiy Metody dvigatelnoy reabilitatsii bolnykh rasseyannym sklerozom v stadii remissii. *Vestnik vosstanovitelnoy meditsiny*. 2010; 3: 66–9. [Russian].
9. Kulikov AYU, Tolkushin AG. Rasseyanny skleroz: sravnitelnoe farmakoeconomicheskoe issledovanie preparatov, izmenyayushchikh ego techenie. *Novaya apteka*. 2008; 5: 59–61. [Russian].
10. Kushch EM, Konova OM, Kuzenkova LM. Elektrostaticheskoe pole v kompleksnom lechenii remittiruyushchego rasseyannogo skleroza. *Fizioterapiya, balneologiya i reabilitatsiya*. 2011; 6: 22–6. [Russian].
11. Maltsev DV. Rasseyanny skleroz: nereshennye problemy i perspektivy issledovaniy. *Ukrainskiy nevrologicheskii zhurnal*. 2013; 27 (2): 8–16. [Russian].
12. Martines DA. Krioterapiya (obzor literatury). *Lechebnaya fizkultura i sportivnaya meditsina*. 2013; 111 (3): 45–8. [Russian].
13. Maslova N, Pysina A. Neyrotroficheskaya terapiya rasseyannogo skleroza. *Vrach*. 2010; 5: 97–100. [Russian].
14. Mindergasov VN, Gorbunov AV, Remnev AG. Rasseyanny skleroz: skorost rasprostraneniya vzbuzhdeniya po voskhodyashchim putyam spinnogo mozga. *Palliativnaya meditsina i reabilitatsiya*. 2004; 2: 39–40. [Russian].
15. Plaksina SV, Kutashov VA. Rasseyanny skleroz i sovremennye metody diagnostiki rasseyannogo skleroza. *Molodoy uchenyy*. 2015; 104 (24): 273–5. [Russian].
16. Pozdnyakov AV, Bisaga GN, Gaykova ON, i dr. *Rasseyanny skleroz: ot morfologii k patogenezu*. Sankt-Peterburg, 2015. 314 s. [Russian].
17. Portnov VV. Obshchaya vozduhnyaya krioterapiya v sovremennoy meditsine. Kremlevskaya meditsina. *Klinicheskiy vestnik*. 2012; 4: 48–51. [Russian].
18. Suslina ZA, Zakharova MN, Zavalishin IA, i dr. Protokol vedeniya bolnykh «Rasseyanny skleroz». *Problemy standartizatsii v zdravookhraneni*. 2006; 2: 25–97. [Russian].
19. Krasilnikova YuA, Baydina TV, Trushnikova TN, i dr. Rasseyanny skleroz i gender. *Zhurnal nevrologii i psikhatrii im CC Korsakova*. 2015; 115 (8): 62. [Russian].
20. Rudenko VN, Emelyanova EG. Krioterapiya. *Glavnyy vrach Yuga Rossii*. 2015; 43 (2): 69–71. [Russian].
21. Stolyarov ID. Sovremennye metody diagnostiki i lecheniya rasseyannogo skleroza. *Nevrologicheskii zhurnal*. 2013; 2: 37–42. [Russian].
22. Suslina ZA, Zavalishin IA. Rasseyanny skleroz: ot predstavleniy o patogeneze k lecheniyu. *Nevrologicheskii vestnik. Zhurnal im VM Bekhtereva*. 2010; XLII (1): 6–8. [Russian].
23. Favorova OO, Kulakova OG, Boyko AN. Rasseyanny skleroz kak poligennoe zabolevanie: sovremennoe sostoyanie problemy. *Genetika*. 2010; 46 (3): 302–13. [Russian].
24. Tseloeva DM, Shevchenko PP. Rasseyanny skleroz: vozrastnye aspekty, osobennosti diagnostiki i lecheniya. *Mezhdunarodnyy studencheskiy nauchnyy vestnik*. 2015; 1-2: 76. [Russian].
25. Chezzi A. Rasseyanny skleroz u detey: ot klinicheskogo diagnoza k terapii. *Zhurnal nevrologii i psikhatrii im CC Korsakova*. 2015; 115 (8): 95. [Russian].
26. Shevchenko PP, Karpov SM, Rzaeva OA, i dr. Rasseyanny skleroz: etiopatogenez s pozitsii sovremennoy nauki. *Uspekhi sovremennoy estestvoznaniya*. 2014; 6: 123–4. [Russian].
27. Shmidt TE. Rasseyanny skleroz. *Nevrologicheskii zhurnal*. 2012; 17 (4): 56–61. [Russian].
28. Shmidt TE. Rasseyanny skleroz: novaya perspektiva dlya patsientov. *Glavvrach*. 2011; 8: 100–1. [Russian].
29. Shmidt TE. Rasseyanny skleroz: epidemiologiya, faktory riska, patogenez, klinika i progressirovanie. *Nevrologicheskii zhurnal*. 2014; 19 (1): 49–54. [Russian].
30. Chatel M, Lanteri-Minet M, Lebrun-Frenay C. Pain in multiple sclerosis. *Rev Neurol (Paris)*. 2001; 157 (2): 1072–8. PMID: 11787339

УДК 615.832.9+615.8:616-004:616-071.4

### **ЕФЕКТИВНІСТЬ КРІОТЕРАПІЇ МІОФАСЦІАЛЬНОГО БОЛЬОВОГО СИНДРОМУ У ПРОГРАМІ РЕАБІЛІТАЦІЇ ПАЦІЄНТІВ З РОЗСІЯНИМ СКЛЕРОЗОМ**

**Лисенко Ю. О., Мицкан Б. М., Випасняк І. П., Попель С. Л.**

**Резюме.** Мета роботи полягала у визначенні ефективності локальної кріотерапії у пацієнтів з розсіяним склерозом ускладненим міофасціальним синдромом. Клінічне обстеження 105 пацієнтів віком 26-58 років проводили до початку впровадження програми реабілітаційного лікування, через 10 сеансів і після 20 сеансів локальної кріотерапії. Неврологічний статус і важкість перебігу міофасціального синдрому визначали за шкалами EDSS, FS, ВАШ, NTSS-9 і за анкетой Ван-Корфа. Розроблена комплексна програма фізичної реабілітації, яка передбачає поєднання локальної кріотерапії з акупунктурою, кінезітерапією, вправами на розтягнення і розслаблення м'язів. Оцінку ефективності реабілітаційних заходів проводили за ступенем регресу больового синдрому.

**Результати дослідження.** Авторська програма фізичної реабілітації пацієнтів з врахуванням реабілітаційного потенціалу, розроблена на основі застосування локальної кріотерапії в комплексі з

вправами на розтягнення м'язів та голкотерапією впливає на зменшення больових відчуттів у 89,5% пацієнтів, у 10,5% спостерігається повне припинення болю. Встановлено позитивний вплив локальної кріотерапії на зменшення інтенсивності болю по ВАШ доводить доцільність її застосування для зменшення больового синдрому в терапії пацієнтів з розсіяним склерозом ускладненого міофасціальним больовим синдромом. Найбільш виражений ефект торкається компонентів, що представляють гострий нейропатичний біль, у меншій мірі – хронічну біль.

**Ключові слова:** розсіяний склероз, міофасціальний синдром, біль, фізична реабілітація, кріотерапія.

UDC 615.832.9+615.8:616-004:616-071.4

**Cryotherapy Efficiency of Myofascial Pain Syndrome in the Rehabilitation Program of Patients with Scattered Sclerosis**

**Lysenko Yu. A., Mytckan B. M., Vypasnyak I. P., Popel S. L.**

**Abstract.** The purpose of the article is to determine the effectiveness of local cryotherapy in patients with multiple sclerosis complicated by myofascial syndrome. Clinical examination of 105 patients aged 26-58 years were conducted before the introduction of the rehabilitation program, 10 sessions and after 20 sessions of local cryotherapy. Neurological status and severity of the course of myofascial syndrome were determined by the scales EDSS, FS, VAS, NTSS-9 of Van Korf's questionnaire. A complex program of physical rehabilitation has been developed, which provides a combination of local cryotherapy with acupuncture, kinesitherapy, stretching and muscle relaxation exercises. Evaluation of the rehabilitation measures effectiveness was carried out according to the regression of the pain syndrome degree.

*Results.* The analysis of the literature data convincingly shows that the therapy of pain syndrome in patients with multiple sclerosis complicated by myofascial pain syndrome is an actual and unsolved problem. The author's program of physical rehabilitation of patients, taking into account the rehabilitation prospects, developed on the basis of local cryotherapy application combined with exercises for stretching muscles and acupuncture affects the reduction of pain in 89.5% of patients, 10.5% there is complete cessation of pain.

It was found out that the positive effect of local cryotherapy on the reduction of pain according to VAS proves the expediency of its application for the reduction of pain syndrome in the therapy of patients with multiple sclerosis complicated by myofascial pain syndrome. The most pronounced effect concerns components that represent acute neuropathic pain, to a lesser extent – chronic pain. The use of local cryotherapy along with the analgesic effect allowed reducing the social disadaptation of patients and reducing the number of days with the limitation of vital activity through pain.

The complex nature of the developed program is determined by the fact that it involves a combination of cryotherapy with acupuncture, kinesitherapy, stretching and muscle relaxation exercises.

Psychological influence occurred by improving the psychoemotional state in the process of performing physical exercises and cryotherapy sessions, reducing the feeling of internal stress, anxiety and uncertainty in the future. Social influence was determined through recommendations for lifestyle modification and motivation developing for improving the quality of life and maintaining a healthy lifestyle in patients with multiple sclerosis.

**Keywords:** multiple sclerosis, myofascial syndrome, pain, physical rehabilitation, cryotherapy.

Стаття надійшла 21.08.2017 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs02.04.223

УДК 796

Яготін Р. С.<sup>1</sup>, Дегтяренко Т. В.<sup>2</sup>, Босенко А. І.<sup>2</sup>

## КОМПЛЕКСНА ДІАГНОСТИКА СТАНУ ПСИХОСОМАТИЧНОГО ЗДОРОВ'Я СТУДЕНТІВ ВНЗ

<sup>1</sup>Одеська національна академія харчових технологій<sup>2</sup>Державний заклад «Південноукраїнський національний педагогічний університет імені К. Д. Ушинського», Одеса

radikyagotin@gmail.com

Авторами обґрунтовано доцільність комплексної оцінки стану психосоматичного здоров'я студентів ВНЗ з врахуванням їх адаптаційних можливостей за об'єктивними психофізіологічними параметрами. Розроблена адаптована для цієї категорії молоді програма психофізіологічного обстеження, яка дозволяє реалізувати індивідуалізований підхід до організації та проведення занять з фізичної культури. На підставі запропонованої програми здійснюється об'єктивний розподіл контингенту до основної і спеціальної груп при організації педагогічного процесу, тобто комплектація їх складу з урахуванням стану психосоматичного здоров'я студентів.

**Ключові слова:** психофізіологічний стан, діагностика, студенти, здоров'я, фізична культура.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дана робота є фрагментом НДР «Адаптація дітей і молоді до навчальних та фізичних навантажень», № держ. реєстрації 0114U007158.

**Вступ.** Проблема організації педагогічного супроводу студентів ВНЗ при проведенні занять з фізичної культури, в дійсний час є вельми актуальною, оскільки відзначається не тільки значне зниження адаптаційних можливостей молоді до фізичних і психічних навантажень, а й погіршення стану психосоматичного здоров'я студентської молоді. Для вирішення вищезазначеної проблеми доцільним є розробка та впровадження в практику роботи ВНЗ України комплексних програм психофізіологічного обстеження студентської молоді для об'єктивного визначення функціональних резервів, у студентів з різним станом психосоматичного здоров'я. Запровадження валідної психофізіологічної діагностики адаптаційного потенціалу студентів дозволяє визначати наявність відхилень від нормативних траєкторій психофізичного розвитку та оцінювати за об'єктивними критеріями ефективність застосування засобів фізичної реабілітації, спрямованих на оптимізацію їх адаптаційних можливостей.

Статистична аналітика сьогодення свідчить, що понад 50% студентської молоді починають навчання у ВНЗ з тими чи іншими відхиленнями у стані психосоматичного здоров'я, що обумовлено насамперед неналежним проведенням профілактичних заходів і недосконалістю медико-педагогічного контролю занять з фізичної культури. Покращення адаптації студентів ВНЗ до фізичних і психічних навантажень має профілактичну та реабілітаційну спрямованість і набуло медико-соціального значення.

Актуальною, але недостатньо вирішеною в педагогічній практиці залишається проблема реалізації диференційованого підходу до організації учбового процесу з фізичної культури для студентів з відхиленням у стані психосоматичного здоров'я і здорових однолітків.

В теперішній час постала гостра необхідність посилення ролі фізичної культури в збереженні та зміцненні здоров'я молоді, що підкреслено в багатьох методичних розробках. Дослідження в області фізіології адаптаційних можливостей і фізичної працездатності людини є актуальними, як в теоретичному, так і в практичному плані, зокрема на кафедрі біології і основ здоров'я вони проводяться за допомогою методу тестування зі зміною потужності навантаження за замкнутим циклом [2, 3]. Науково-методичні праці професора Коробейнікова Г.В. присвячені висвітленню основних понять про психофізіологічні стани у спорті та розробці методологічних підходів до їх оцінки в умовах тренувальної та змагальної діяльності [9].

Науково-педагогічна діяльність в галузі університетської освіти потребує вдосконалення індивідуалізованих методів оцінки психофункціонального стану організму майбутніх фахівців та опрацювання фізіологічно-адекватних заходів оздоровлення студентів.

Таким чином, при проведенні занять з фізичного виховання в організованих колективах студентської молоді з різним станом психосоматичного здоров'я доцільно запровадити реалізацію психофізіологічної

діагностики, яка надає об'єктивну та різносторонню інформацію про психофункціональний стан, рівень фізичної підготовленості студентів та динаміку їх адаптаційного потенціалу в процесі фізичного виховання. Індивідуалізована оцінка психофізіологічного стану буде сприяти реалізації орієнтованих заходів оптимізації адаптаційних можливостей студентів в умовах інтенсифікації учбового процесу та дозволить здійснити впровадження інноваційних комп'ютерних технологій в сучасну педагогічну освіту.

**Мета роботи:** запропонувати комплексну програму дослідження стану психосоматичного здоров'я студентів ВНЗ для реалізації об'єктивного розподілу контингенту до основної і медичної групи при проведенні занять з фізичної культури.

**Завдання дослідження.** Основними завданнями стали наступні:

Надати тлумачення щодо термінологічного визначення поняття «психофізіологічний стан».

Представити комплексну програму психофізіологічного обстеження студентської молоді для визначення особистісних адаптаційних резервів, з метою її впровадження в педагогічний процес при організації занять з фізичної культури.

### **Результати дослідження та їх обговорення.**

В процесі виконання певної діяльності людиною кожний реальний функціональний стан індивіда має емоційну, енергетичну, когнітивну та психомоторну складові, а особливості їх спряженої взаємодії будуть визначати специфіку функціонального стану особи у визначений термін часу. Функціональний стан людини розуміють, як комплекс (чи сукупність) певних показників, тоді як поняття «психофізіологічний стан» (ПФС) від початку стали розглядали як єдину інтегральну систему, методологічно спираючись при цьому на теорію функціональних систем. Ця система була розроблена видатними науковцями двадцятого століття К.В. Судаковим, П.К. Анохіним та іншими в 50-70 роках минулого століття. Питання системної психофізіології отримали подальшу розробку у цілому ряді фундаментальних досліджень і вчення про системну організацію ПФС знайшло своє підтвердження в подальших дослідженнях. Знаний психофізіолог Є.П. Ільїн досить стисло і змістовно визначив ПФС як «...цілісну реакцію особистості на зовнішні та внутрішні стимули, спрямовану на досягнення корисного результату» [7].

Докладним та найбільш розгорнутим буде визначення ПФС з використанням понятійного апарату теорії функціональних систем, а саме: ПФС – це складна ієрархічна система, що має довершені механізми саморегуляції та самовдосконалення; вона являє собою динамічну за складовими і своєрідно розгорнуту в часі єдність внутрішніх ком-

понентів індивіду, а саме: біоенергетичного, нейрофізіологічного, психофізичного, поведінкового, особистісного та соціально-психологічного. Вищезазначені компоненти, що організовані за холархічною стратегією забезпечують досягнення бажаних цілей певної діяльності і при цьому майбутнім результатом і системно утворювальним фактором такої психофункціональної системи індивіда є досягнення суб'єктом корисного пристосувального (адаптивного) результату. Вищенаведене визначення ПФС є найбільш повним та всебічним, бо воно адекватно відбиває системну сутність того стану людини, який з одного боку формується в процесі і під впливом конкретного виду діяльності, а з іншого - зумовлює ефективність (продуктивність) певної психічної діяльності особистості. Таке розуміння ПФС, на нашу думку, повністю вбирає в себе зміст різних видів і термінологічних визначень, як психічного так і функціонального стану індивіду, бо створює передумови для усвідомлення дослідниками стану особистості в процесі виконання певних видів діяльності як єдиної та взаємно обумовленої своїми складовими компонентами ієрархічно побудованої динамічної психофункціональної системи. Системна та генетична психофізіологія відтепер мають стати тим методологічним підґрунтям, яке дозволить дослідникам психолого-педагогічного профілю вирішувати практичні задачі організації учбового процесу на навчальній діяльності з врахуванням індивідуально-типологічних особливостей особистості [1, 3, 5]. Саме у вищезазначеному сенсі відбувався наш методологічний підхід, бо таке розуміння ПФС найбільш вдало представляє та відбиває специфіку особистісних характеристик індивіда як суб'єкта діагностики та адаптивної корекції при здійсненні заходів психофізіологічного забезпечення різних видів його діяльності.

Відповідно до поставленої мети та другого завдання нами представлена комплексна програма діагностичного обстеження психофізіологічного стану студентської молоді.

Програма комплексного психофізіологічного обстеження адаптована для студентів вищих навчальних закладів і вона має реальні перспективи впровадження в ВНЗ для визначення адаптаційних можливостей студентів та стану їх соматичного здоров'я. Запропонована програма містить такі основні розділи: I Загальні дані; II Фізичний розвиток; III Фізична підготовленість; IV Властивості нервової системи; V Психомоторні якості; VI Рівень уваги; VII Активність мислення. У програмі зазначені назви методик, вимірюванні параметри, одиниці вимірювання, нормативне значення показників.

Доцільно зазначити показники ПФС, які визначаються при комплексній оцінці стану психосоматичного здоров'я студентів.

I. Загальні дані: вік, стать, анамнез.

II. Фізичний розвиток: антропометричні данні та інформативні індекси.

III. Фізична підготовленість: сила кистей рук, м'язова витривалість, тривалість затримки дихання, показники спритності та гнучкості.

IV. Властивості нервової системи: швидкість руху лівою і правою рукою та різниця цих швидкостей по модулю; показники стомлюваності для лівої та правої рук; тип нервової системи; коефіцієнт міжпівкулевої асиметрії мозку.

V. Психомоторні якості: тривалість латентних періодів зорових сенсомоторних реакцій (проста, складна, реакція вибору); рівні сенсомоторного збудження та сенсомоторної точності (за методикою реакція на рухомий об'єкт); показники координаціонометрії.

VI. Рівень уваги: стійкість уваги та показник стомлюваності.

VII. Активність мислення: швидкість дії (кубики Косса)

Дослідження перцептивно-когнітивних, інтелектуальних та психомоторних операцій відбувається за допомогою спостереження та емпіричних досліджень з використанням валідних психофізіологічних критеріїв. Завдяки цьому відбувається фіксація, реєстрація, порівняння, класифікація всієї інформації про інтелектуальну, психомоторну та емоційну складові ПФС студентів, а відтак і отримується змога фіксувати прояви зниження адаптаційних можливостей та відхилень у стані психосоматичного здоров'я студентської молоді. На підставі оцінки індивідуальних властивостей нервової системи за превалюванням процесів збудження чи гальмування, а також визначання стану психомоторики і перцептивно-когнітивних функцій у обстеженого контингенту розробляються орієнтовані заходи адаптивної корекції.

Таким чином, розробка, опрацювання та впровадження в практику роботи вищих навчальних закладів комплексних програм психофізіологічного обстеження студентів з використанням авторських, інформативних та об'єктивних скринінгових методик оцінки психофізіологічного стану дозволяє індивідуалізовану оцінку стану психосоматичного здоров'я студентської молоді, що має особливе значення при організації занять з фізичної культури. Вищезазначене є вельми актуальним для оцінки адаптаційних резервів студентської молоді та вдосконалення педагогічного процесу у ВНЗ. Доці-

льним слід вважати використання з цією метою об'єктивних психофізіологічних параметрів оцінки ПФС студентів при медико-педагогічному супроводі занять з фізичної культури. Представлена комплексна програма індивідуалізованої оцінки стану психосоматичного здоров'я студентів має практичну спрямованість і в теперішній час є реальні перспективи для її використання з метою своєчасного виявлення їх адаптаційних резервів, визначення стану когнітивних функцій і психомоторних якостей, а також запровадження орієнтованих заходів фізичної реабілітації.

#### Висновки

1. Термінологічно поняття «психофізіологічний стан» визначається як – складна ієрархічна система, що має оптимальні механізми саморегуляції і самовдосконалення та являє собою динамічну за складовими і своєрідно розгорнуту в часі єдність внутрішніх компонентів індивіду - біоенергетичного, нейрофізіологічного, психофізичного, поведінкового, особистісного та соціально-психологічного. Вищезазначені компоненти, що організовані за холархічною стратегією забезпечують досягнення бажаних цілей певної діяльності і при цьому майбутнім результатом і системно утворювальним фактором такої психофункціональної системи індивіда є досягнення суб'єктом корисного пристосувального (адаптивного) результату.
2. Представлена програма комплексного психофізіологічного обстеження, що адаптована для студентів вищих навчальних закладів дозволяє здійснювати прогнозування індивідуальних траєкторій їх подальшого психофізичного розвитку і сприяє запровадженню індивідуалізованого підходу до організації та проведення занять з фізичної культури з врахуванням особливостей психофізичного стану студентів, зокрема психомоторних якостей особистості.

**Перспективи подальших досліджень.** Подальша розробка такого наукового напрямку як комплексна діагностика стану психосоматичного здоров'я студентів ВНЗ передбачає наступне: 1) застосування інноваційних теоретико-методологічних підходів до організації занять з фізичного виховання для вищезазначеної категорії молоді; 2) розробку комплексних програм психофізіологічного обстеження для визначення адаптаційних можливостей студентів з використанням об'єктивних діагностичних критеріїв; 3) своєчасне впровадження в практику роботи освітніх установ адекватних методів медико-педагогічного супроводу студентів, на підставі врахування стану їх психосоматичного здоров'я.

#### References

1. Aleksandrov Yul. *Psychophysiology [Psyhofyzyolohyya]*. St Petersburg: Piter, 2006. 464 p. [Russian].

2. Bosenko AI, Verzhychovska OM, Gavrylov OV, Gurskiy VA. *Naukovo-doslídna díyal'níst' v galuzí osvítí: navchal'no-metodichniy posíbnik [Research activities in the field of education: tutorial]*. Kamyanets-Podilskiy: PP "Medobori-2006", 2014. 160 p. [Ukrainian].
3. Degtyarenko TV. *Psikhofiziologicheskaya paradigma v reshenii aktual'nykh problem rekreatsionnoy psikhologii [psychophysiological paradigm in solving urgent problems of recreational psychologists]*. Nauka í osvíta. Odesa: PNPÚ ím. K. D. Ushinskogo. 2011; 11: 42-6. [Ukrainian].
4. Degtyarenko TV. Korelyatsiyniy analíz mízh pokaznikami psikhomotoriki í pertseptivno-kognítivnogo za rezultatami kompleksnogo neyropsikhologíchnogo ta psikhofízichnogo obstezhennya dítey z ríznim rívnem ínteletal'nogo rozvitku [Correlation analysis between the psychomotor performance and cognitive-perceptual on the results of neuropsychological and psychophysical study of children with different levels of intellectual development]. *Materiali VII Mízhnarodnoí zaochnoí konf. «Psikhologo-pedagogíchní ta mediko-bíologíchní aspekti fízichnogo vikhovannya í sportu»*, Odesa, PNPÚ ímení K. D. Ushins'kogo. 2016. p 276-83) [Ukrainian].
5. Dehtyarenko TV, Kodzhebash VT. *Antropohenetyka dlya psikhologov: uchebnyk [Anthropogenetics for psychologists: tutorial]*. Odesa: Bondarenko MA, 2016. 268 p. [Russian].
6. Il'in YeP. *Differentsialnaya psikhofiziologiya [Differential psychophysiology]*. St Petersburg: Piter, 2005. 432 p. [Russian].
7. Il'in YeP. *Psikhofiziologiya sostoyaniy cheloveka*. St Petersburg: Piter, 2005. 412 p. [Russian].
8. Kokun OM. *Optimization of adaptive human capabilities, psychophysiological aspects of activity*: Monograph. K: Millennium, 2004. 265 p. [Ukrainian].
9. Korobeynikov HV, Dudnik OK, Konyaev LD. *Díagnostyka psikhofiziologíchnykh staniv sportsmeniv [Diagnostics psychophysiological state of sportsmen]* Method. manual. K, 2008. 64 p. [Ukrainian].
10. Makarenko MV, Lízogub VS. *Ontogenez psikhofiziologíchnikh funktsíy lyudini*. Cherkasi: Vertikal, PP Kardich SG, 2011. 256 p. [Ukrainian].

УДК 796

### КОМПЛЕКСНАЯ ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ ПСИХОСОМАТИЧЕСКОГО ЗДОРОВЬЯ СТУДЕНТОВ ВУЗОВ

*Яготин Р. С., Дегтяренко Т. В., Босенко А. И.*

**Резюме.** Авторами обоснована целесообразность комплексной оценки состояния психосоматического здоровья студентов вузов с учетом их адаптационных возможностей по объективным психофизиологическим параметрам. Разработана адаптированная для этой категории молодежи программа психофизиологического обследования, которая позволяет реализовать индивидуализированный подход к организации и проведению занятий по физической культуре. На основании предложенной программы осуществляется объективное распределение контингента в основной и специальной групп при организации педагогического процесса, то есть комплектация их состава с учетом состояния психосоматического здоровья студентов.

**Ключевые слова:** диагностика, психофизиологическое состояние, студенты, здоровье, физическая культура.

UDC 796

### Complex Examination of University Students' Psychosomatic Health *Iagotin R., Dehtyarenko T., Bosenko A.*

**Abstract.** The purpose of the article is to analyze the necessity of implementation of complex programs for psycho-physiological examination of university students, using objective psycho-physiological parameters. Current examination is aimed to determine their adaptive capacity and psychosomatic health.

The list of problems, which have been solved during the research, includes: 1) to highlight the psycho-physiological state concept as an integral human characteristic in the process of performing certain activities that certainly applies to assessment of students' psychosomatic health and adaptive capabilities during the learning process; 2) to create a program of psycho-physiological survey of students to determine their adaptive capacity and psychosomatic health state. The authors emphasize that during physical education classes in organized students groups with different state of psychosomatic health it is advisable to introduce the psycho-physiological diagnostics implementation, which provides an objective and comprehensive information about the students' psycho-functionality state and the physical preparedness level, and allows to evaluate their adaptive capacity dynamics during physical education.

From the authors' perspective, psycho-physiological condition is a complex hierarchical system with mechanisms of self-regulation and self-development, which is a dynamic by components and an originally deployed by

time unity of the individual components: bioenergetic, neurophysiological, psychological, behavioral, personal, social, psychological. The abovementioned components organized in accordance with the holarhick strategy provide the desired aims achievement.

The complex psychophysiological examination program created by the authors is adapted for university students and has real prospects for implementation in high schools. It allows determining students' adaptive capacity and their physical health condition. Comprehensive program includes the following major sections: I – General data; II – Physical development; III – Physical preparedness; IV – Properties of the nervous system; V – Psychomotor quality; VI – Level of attention; VII – Thinking activity. Implementation of an integrated psychophysiological examination for university students enables forecasting individual trajectories of their further mental and physical development, and facilitates the individualized approach taking into account the particularities of their psycho-physiological condition including the person's psychomotor qualities.

**Keywords:** diagnostics, psycho-physiological condition, students, health physical education.

Стаття надійшла 26.08.2017 р.

*Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування*

# ПІДГОТОВКА КАДРІВ З ГАЛУЗІ ФІЗИЧНОГО ВИХОВАННЯ, СПОРТУ, ЗДОРОВ'Я ЛЮДИНИ

DOI: 10.26693/jmbs02.04.228

УДК 37.091.12.011.3-051:796:796.035-057.874

*Мухаріна Ю. Ю., Гутарєва Н. В., Дьяченко І. Д.*

## ОБГРУНТУВАННЯ ОСНОВНИХ НАПРЯМКІВ ОЗДОРОВЧОЇ ДІЯЛЬНОСТІ ВЧИТЕЛЯ ФІЗИЧНОЇ КУЛЬТУРИ

ДВНЗ «Донбаський державний педагогічний університет», Слов'янськ, Україна

v16121965@gmail.com

Оздоровлення дітей та підлітків - одне з пріоритетних завдань фізичної культури. Предметом даного дослідження стало оздоровлення школярів. Мета роботи - теоретичне обґрунтування напрямків, заходів і форм роботи вчителя фізичної культури щодо оздоровлення школярів. В результаті аналізу наукової літератури, анкетування, спостереження узагальнені форми і напрямки роботи вчителя фізичної культури з учнями, їх батьками, педагогами школи, медичними працівниками. Визначено роль і місце вчителя фізичної культури в системі оздоровлення школярів як особистості, яка професійно підготовлена до викладання навчальної дисципліни "Фізична культура", покликана формувати культуру здоров'я учнів, є основним носієм цінностей фізичної культури, активним пропагандистом здорового способу життя.

**Ключові слова:** вчитель, культура здоров'я, фізична культура, оздоровлення, учні.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дослідження виконане згідно з напрямком наукової роботи кафедри медико-біологічних основ охорони життя та цивільного захисту «Медико-біологічна реабілітація у валеології (методи, чинники, засоби впливу на психічну, фізичну та розумову працездатність)».

**Постановка проблеми та її зв'язок із важливими науковими чи практичними завданнями.** Критичний рівень здоров'я і фізичного розвитку учнівської молоді внаслідок зниження рухової активності при зростаючому статичному і психоемоцій-

ному напруженні процесу навчання, впровадженні комп'ютерних технологій у повсякденний побут, несприятливих екологічних умовах, зростанні анти-соціальних проявів серед дітей та підлітків, висувають першорядне завдання перед державними органами, педагогічною громадськістю – збереження та зміцнення здоров'я школярів, формування в них навичок здорового способу життя.

Стан здоров'я школярів залежить не тільки від соціально-економічних, екологічних, але й ряду педагогічних факторів, таких як:

- постійне збільшення темпу й обсягу навчального навантаження;
- ранній початок дошкільного систематичного навчання;
- невідповідність програм і технологій навчання функціональним і віковим особливостям учнів, недотримання санітарно-гігієнічних вимог щодо організації та проведення навчального процесу;
- недостатня кваліфікація педагогів у питаннях розвитку та охорони здоров'я дітей;
- масова безграмотність батьків у питаннях формування, збереження та зміцнення здоров'я дитини;
- провали в існуючій системі фізичного виховання і часткове руйнування служб шкільного лікарського контролю.

Слід відзначити, що одним із пріоритетних завдань нового етапу реформи системи освіти, повинне стати збереження і зміцнення здоров'я дітей, учнів, студентів, формування в них понять цінності здоров'я та здорового способу життя. Відповідальність за вирішення даної проблеми багато в чому

лягає на педагогів фізичної культури, у зв'язку з чим актуалізується завдання формування їх професіоналізму як певної стратегії досягнення мети – оздоровлення підростаючого покоління.

Актуальність вивчення окресленої проблеми визначається потребою суспільства у фізично здоровому майбутньому поколінні, розумінням ролі і можливостей вчителя фізичної культури в організації й забезпеченні оздоровлення школярів, необхідністю формування готовності майбутнього вчителя фізичної культури до оздоровлення учнів.

#### **Аналіз останніх досліджень і публікацій.**

Особливості підготовки вчителів фізичної культури до фізкультурно-оздоровчої та спортивно-масової роботи досліджували В.В. Золочевський, Л.О. Єлісеєва, Л.І. Іванова, Я.М. Ніфака, О.Г. Шалар та інші.

Необхідність і шляхи формування здорового способу життя та культури здоров'я школярів засобами фізичного виховання розглянуто у наукових працях В.І. Бабича, Н.Ю. Крутогорської, К.О. Оглобліна, С.О. Омельченко, А.В. Популяха, Д.М. Солопчука, В.І. Байдака, О.Ц. Демінського, формування мотивації та інтересу до занять фізичною культурою школярів представлено у працях Г.В. Безверхньої, І.В. Городинської, К.К. Жукотинського, Л.П. Іванченко, В.М. Лисяка та інших.

Водночас в результаті аналізу наявної на сьогодні наукової літератури з окресленої тематики встановлено, що проблема ролі вчителя фізичної культури у оздоровленні школярів в загальноосвітньому навчальному закладі не була предметом спеціального дослідження.

**Мета даної роботи** – теоретично обґрунтувати напрями, заходи та форми роботи вчителя фізичної культури щодо оздоровлення школярів.

#### **Виклад основного матеріалу дослідження.**

Займаючись вивченням проблеми підготовки майбутніх учителів фізичної культури до фізкультурно-оздоровчої роботи, Л.І. Іванова довела, що багато вчителів загальноосвітніх установ, не володіючи в достатньому ступені необхідним рівнем знань, потрібних для розуміння сутності патологічних процесів, що відбуваються в організмі при різних захворюваннях, проявляють професійно необґрунтовану пасивність та інертність у цій важливій роботі, не охоче й з надмірною обережністю займаються з учнями, віднесеними за станом здоров'я до спеціальної медичної групи. Це істотно відбивається на рівні здоров'я ослаблених школярів [2].

Вищезазначене засвідчує, що потребує змін процес підготовки майбутніх учителів фізичної культури до оздоровчої діяльності в умовах загальноосвітнього навчального закладу та організація підвищення кваліфікації вже працюючих фахівців.

Система підвищення кваліфікації педагогічних кадрів в закладах післядипломної педагогічної освіти вдосконалюється надто повільно або фактично відсутня. Робота ведеться, але їй бракує послідовності та цілеспрямованості [2].

Н.Ю. Крутогорська зазначає, що сучасна школа потребує вчителя з творчим науково-педагогічним мисленням, з високою професійною мобільністю, здатного працювати не лише на уроці фізкультури, а й поза межами класу, школи – під час проведення фізкультурно-масової, оздоровчої, спортивної роботи, готового до самостійного інноваційного пошуку. Якби інновації, реформи чи модернізації не проводились у сфері народної освіти, які б науково обґрунтовані шляхи перебудови не намічалися, всі вони сходяться на особистості вчителя, оскільки не існує чудодійних систем. Існує вчитель, озброєний прогресивною системою, сформований як творча, соціально активна особистість, яка вміє творчо міркувати, професійно діяти, створювати суспільні цінності. Школа – її ядро. Звичайно, що для виконання цієї важливої освітньо-виховної місії «майбутній вчитель фізичної культури має бути високоосвіченою, всебічно розвинутою, здоровою людиною, яка неухильно дотримується й реалізує здоровий спосіб життя, а свої фахові знання, вміння та навички передає молоді на високому професійному рівні» [3, с. 154].

На думку В.І. Бабича, вчитель фізичної культури – особа найбільш активна та діяльна, відповідальна не тільки за проведення уроків, але і за фізичне виховання учнів взагалі, включаючи всі різновиди форм та методів, які використовуються в цій роботі, тому до його професійної підготовки висуваються особливі вимоги [1], а отже й підвищена відповідальність.

Проблемі професійної підготовки майбутніх вчителів фізичного виховання до формування в школярів високого рівня культури здоров'я присвячена праця К.О. Оглобліна [4]. Науковець вважає, що «вчитель фізичної культури є основною діючою особою у непереривній здоров'яформуючій освіті, де він не тільки виконує функції викладача фізкультури, але й виступає ідеологом становлення культури здоров'я дітей та підлітків» [4, с.16].

На основі аналізу наукової педагогічної літератури [1-4] та нормативних документів [5], вчителя фізичної культури розглядаємо як особистість, що професійно підготовлена до викладання предмету «Фізична культура», покликана формувати культуру здоров'я учнів, є основним носієм цінностей фізичної культури, активним пропагандистом і персоналізованим образом здорового способу життя та ефективного здійснення оздоровлення учнів.

Метою роботи вчителя фізичної культури, на нашу думку, є формування засобами фізичного виховання особистої фізичної культури учнів, яка є частиною загальної культури особистості і виявляється в культурі її здоров'я.

Цілком очевидно, що вчитель, як представник суспільства, своєю особистістю й діяльністю завжди впливає на хід історичного процесу, долю суспільства. Вчитель бере активну участь у формуванні суспільства, а, отже, повинен відчувати більшу відповідальність за його долю перед минулими, сучасними й майбутніми поколіннями людства.

Загальновідомо, що значною перешкодою в процесі фізичного виховання є невідповідність між закликами педагога і його особистим життям і переконаннями. Особистість вчителя-наставника повинна бути зразком для наслідування бо він виховує перш за все не тими чи іншими методами або прийомами, а впливом своєї особистості і індивідуально. Учитель, що відповідає цим вимогам, у важкий час життєвої невизначеності учня допоможе йому зрозуміти власні помилки, об'єктивно оцінити свій стан, разом намітити шляхи подальшого розвитку.

Особистість учителя є провідною в формуванні у школярів установок на використання форм і методів оздоровлення й розвиток мотиваційної сфери. Переконаність учителя фізичної культури в необхідності і доцільності організації оздоровчої діяльності школярів повинна проявлятися в його практичній діяльності, проте спроможність її здійснювати належним чином зумовлена наявними знаннями, спеціальною підготовкою, досвідом організації занять і фізкультурно-оздоровчих заходів з використанням як традиційних, так і нетрадиційних форм і методів оздоровлення.

З вищезазначеного можна зробити висновок, що сьогодні перед учителем фізичної культури в загальноосвітньому навчальному закладі постає нагальна проблема – зробити фізичне виховання процесом безперервної дії з метою оздоровлення школярів. Тобто, вчитель не має права обмежувати свою діяльність епізодичними заходами щодо фізичного виховання або тільки час від часу залучати до цього процесу інших осіб.

На порядок денний роботи вчителя фізичної культури час висуває питання про фізичне виховання школярів як систему загального обов'язкового навчання основам культури здоров'я, оздоровлення та гігієнічного виховання. У зв'язку з цим педагогу необхідно вирішувати низку завдань: як організувати уроки з ослабленими й такими, що мають відхилення від нормального стану здоров'я дітей; як зробити уроки привабливими, щоб стимулювати самовдосконалення учнів у оздоровчій дія-

льності; як узгодити і забезпечити інтереси батьків та школярів з питань фізичного виховання; які форми позаурочних занять і коли бажано використовувати, щоб вони, з одного боку, стали продовженням уроку, а з іншого боку – підготовкою до нього; як створити належну матеріальну базу для забезпечення ефективності фізичного виховання й оздоровлення дітей; як залучити до фізичного виховання весь педагогічний колектив, медичних працівників і громадські організації, актив; як реорганізувати свою власну педагогічну працю на валеологічній основі тощо.

Перераховані завдання можуть бути ефективно вирішені тільки в тому випадку, коли всі названі ланки органічно доповнюють одна іншу, утворюючи систему факторів постійного й цілеспрямованого впливу на школярів.

Робота вчителя фізичної культури під час навчання школярів передбачає проведення уроків фізкультури та основ здоров'я, що включають заняття в спеціальній медичній групі, педагогічний та медичний контроль за учнями під час занять, завдання для самостійного виконання вправ, методик оздоровлення тощо; здійснення педагогічного контролю під час проведення рухливих перерв; ведення активної пропаганди здорового способу життя особистим прикладом, участь у валеологічних, профілактичних заходах.

У позанавчальний час вчитель фізичної культури приймає участь у проведенні годин здоров'я, організовує фізкультурно-оздоровчі свята, спортивно-масові заходи, активний відпочинок школярів на свіжому повітрі, керує заняттями в спортивних секціях, працює в оздоровчих таборах під час шкільних канікул, надає консультації учням щодо використання методів оздоровлення.

Окремий напрям роботи вчителя фізичної культури спрямовано на роботу з батьками, яких він залучає до сумісного активного відпочинку з дітьми, бере участь у батьківських зборах, виконуючи просвітницьку, роз'яснювальну та консультаційну роботу щодо вибору, використання та нагляду за дітьми під час оздоровчих заходів удома.

З педагогами загальноосвітнього навчального закладу вчитель фізичної культури проводить консультаційні заходи щодо пропаганди здорового способу життя серед школярів, проведення фізкультхвилинок на уроках, використовуючи методи оздоровлення, залучає педагогічний колектив школи до здоровотворчої роботи щодо власного фізичного здоров'я.

**Висновки і перспективи подальших досліджень.** Таким чином, розглядаємо найголовнішу сутність роботи вчителя фізичної культури: з одного боку, він виступає як учитель-предметник,

проводячи уроки з «Фізичної культури», а з іншого – як організатор процесу фізичного виховання школярів, спрямовуючи зусилля всіх учасників цього процесу на досягнення важливої мети – оздоровлення школярів.

Великого значення надаємо провідному завданню сучасної професійної освіти у галузі фізичної культури – вихованню особистості вчителя, щиро стурбованому долею України, що володіє та

вміє організовувати і використовувати на практиці форми і методи оздоровлення учнів, тобто вчитель-організатор загального оздоровчого процесу в загальноосвітньому навчальному закладі.

Перспектива подальших досліджень вбачається у розробці оздоровчих методик для занять фізичною культурою зі школярами спеціальних медичних груп.

## References

1. Babich VI. *Profesiyna pidgotovka maybutnikh uchiteliv fizichnogo vikhovannya do formuvannya kulturi zdorov'ya shkolyariv*: dis. ... kand. ped. nauk. Abstr. PhD. (Ped.). Lugansk, 2006. 315 s. [Ukrainian].
2. Ivanova LI. *Pidgotovka maybutnikh uchiteliv fizichnoi kulturi do fizkulturno-ozdorovchoi roboti z uchnyami zagalnoosvitnikh navchalnikh zakladiv*: dis. ... kand. ped. nauk. Abstr. PhD. (Ped.). Kiyiv, 2007. 376 s. [Ukrainian].
3. Krutogorska NYu. *Pidgotovka maybutnogo vchitelya fizichnoi kulturi do vikhovnoi roboti v shkoli z formuvannya zdorovogo sposobu zhittya. Gumanizatsiya navchalno-vikhovnogo protsesu: zbirnik naukovikh prats*. Slov'yansk, 2010. 2010; 1: 40-51. [Ukrainian].
4. Ogloblin KA. *Operezhayushchaya strategiya podgotovki pedagogov fizicheskoy kultury na osnove nepreryvnogo zdoroveformiruyushchego obrazovaniya*: avtoref. diss. ... doktora ped. nauk. Abstr. Dr. Sci. (Ped.). SPb, 2008. 43 s. [Russian].
5. *Nakaz Ministerstva osviti i nauki Ukraini № 486* [Chinniy vid 2003-07-21]. Pro sistemu organizatsiyi fizkulturno-ozdorovchoi ta sportivnoi roboti doshkilnikh, zagalnoosvitnikh, profesiyno-tekhnichnikh ta pozashkilnikh navchalnikh zakladiv. Ofitsiyinyi sayt Verkhovnoi Radi Ukraini. Available from : <http://zakon1.rada.gov.ua/cgi-bin/laws/main.cgi>. [Ukrainian].

УДК 37.091.12.011.3-051:796:796.035-057.874

### ОБОСНОВАНИЕ ОСНОВНЫХ НАПРАВЛЕНИЙ ОЗДОРОВИТЕЛЬНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ УЧИТЕЛЯ ФИЗИЧЕСКОЙ КУЛЬТУРЫ Мусхарина Ю. Ю., Гутарева Н. В., Дьяченко И. Д.

**Резюме.** Оздоровление детей и подростков - одно из приоритетных заданий физической культуры. Предметом нашего исследования является оздоровление школьников. Цель работы - теоретическое обоснование направлений, мероприятий и форм работы учителя физической культуры относительно оздоровления школьников. В результате анализа научной литературы, анкетирования, наблюдения обобщены формы и направления работы учителя физической культуры с учениками, их родителями, педагогами школы, медицинскими работниками. Определена роль и место учителя физической культуры в системе оздоровления школьников как личности, которая профессионально подготовлена к преподаванию учебной дисциплины "Физическая культура", призванная формировать культуру здоровья учеников, является основным носителем ценностей физической культуры, активным пропагандистом здорового образа жизни.

**Ключевые слова:** учитель, культура здоровья, физическая культура, оздоровление, ученики.

UDC 37.091.12.011.3-051:796:796.035-057.874

### Basic Directions of Rehabilitation Work of a Physical Training Teacher Muskharina Yu., Gutareva N., Dyachenko I.

**Abstract.** Relevance of the researched problem is determined by the need of society in healthy generation, understanding the role and capabilities of physical training teacher in the organization and provision of school-children rehabilitation, and necessity to prepare future physical training teachers to provide rehabilitation of students.

The purpose of this work is theoretical justification of the directions, activities, and forms that a physical training teacher needs for rehabilitation of students.

The work of a physical training teacher in PT lessons is aimed at integration of regular classes with those, which are carried for special medical groups; teaching and medical surveillance of students during class; giving tasks for independent exercises, rehabilitation techniques; holding pedagogical control during the moving interruption; maintaining an active healthy lifestyle by own example, participation in valeological, preventive measures.

Outside the classroom physical training teacher usually takes part in Health classes, organizes sports and wellness holidays, sporting events, hiking students outdoors, manages sports sections, works in the camps during the school holidays, gives students advice on usage of best recreation methods.

One more direction of physical training teacher's work is communicating with parents with the aim to engage them in activities with children; participating in parent meetings; carrying out educational and consulting work on selecting, using, and supervising children during recreational activities at home.

Together with other school teachers a physical training teacher organizes different events to promote healthy lifestyle among schoolchildren, organizing physical training pause in classrooms during lessons, using methods of rehabilitation, involving teaching staff into health supporting process.

Having considered the most important directions of a physical training teacher we can conclude that, he/she acts as a subject teacher and as an organizer of physical education of students, directing the efforts of all stakeholders to achieve an important goal – to improve the health of students.

**Keywords:** physical training teacher, physical education, culture of health lifestyle, rehabilitation, students.

Стаття надійшла 17.08.2017 р.

*Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування*