

Зміст

Contents

МЕДИЧНІ НАУКИ		
Експериментальна медицина і морфологія		
Гаврелюк С. В. Структурные изменения в стенке брюшной аорты при моделировании длительной симпатикотонии у лабораторных животных	7	Gavreliuk S.V. Structural Changes in Abdominal Aorta Wall at the Modeling of Long-Term Sympathicotonia on Laboratory Animals
Герасименко О. І., Герасименко К. О. Судово-медичне визначення походження крові лабораторними методами	12	Gerasymenko O., Gerasymenko K. Forensic Medical Definition of the Blood Origin using Laboratory Methods
Гула В. І. Ультраструктурні зміни судин мікроциркуляторного русла шлунка за умов клітинної дегідратації організму	16	Hula V. I. Ultrastructural Changes of the Stomach's Microcirculatory Network under the Influence of Cellular Dehydration
Довга Н. З. Ультраструктурні зміни в сітківці ока при корекції паклітаксел-індукованої ретиноксичності антиоксидантним препаратом	20	Dovga N. Ultrastructural Changes in the Retina during the Process of Paclitaxel-Induced Retinotoxicity Correction using Antioxidant Drug
Завгородня М. І., Смагин В. В., Макеева Л. В., Алиева Е. Г., Сулаева О. Н. Структурная перестройка кожи крыс под влиянием хронического социального стресса	26	Zavgorodnyaya M. I., Smagin V. V., Makyeyeva L. V., Alieva O. G., Sulaieva O. N. Structural Changes of Rats Skin under the Influence of Chronic Social Stress
Казанцева І. О., Беспалова О. Я. Біосумісність мембран в діалізній терапії	30	Kazantseva I., Bepalova O. Membranes Biocompatibility in Dialysis Therapy
Козар В. В., Єрьоменко Р. Ф., Должикова О. В., Горбенко Н. І., Кудря М. Я., Яременко Ф. Г. Показники метаболічної ендотоксемії в овариєктомованих щурів із метаболічним синдромом та за умов фармакологічної корекції	33	Kozar V. V., Yeriomenko R. F., Dolzhikova O. V., Gorbenko N. I., Kudrya M. Y., Yaremenko F. G. Indicators of Metabolic Endotoxemia in Ovariectomized Rats with Metabolic Syndrome during Pharmacological Correction
Коленченко О. О., Фалалєєва Т. М., Берегова Т. В., Курик О. Г. Структурно-функціональні зміни в стінці товстого кишечника за умов введення глутамату натрію	39	Kolenchenko O., Falalyeyeva T., Beregova T., Kurik O. Structural-Functional Changes in the Colon's Wall under Conditions of Sodium Glutamate Usage
Лазарик О. Л., Стеблянюк В. В., Григор'єва О. А. Морфологічні зміни клітинного складу слизової оболонки товстої кишки після накладання різних видів анастомозів в експерименті	44	Lazarik O., Steblyanko V., Grigorieva O. Morphological Changes in Mucosal Tissue Cell Composition of Tasting Folk after Setting of Different Anastomosis Species during the Experiment
Любченко О. В., Северин Л. В. Вплив препаратів антибактеріальної дії на показники мінералізації пульпи на тлі карієсогенного раціону у експериментальних тварин	50	Lyubchenko O., Severin L. Influence of Antibacterial Action Medicines on Pulp Mineralization Indicators on the Background of a Cariesogenic Ration in Experimental Animals
Нагорна О. О. Вплив ангіоліну на показники кардіо- та системної гемодинаміки при хронічній серцевій недостатності у кролів	55	Nagorna O. Angiotensin Influence on the Cardio and Systemic Hemodynamics Markers in the Rabbits with Chronic Cardiac Insufficiency

Пелин Е., Глоба Т., Дарий А., Глоба Л. Клетки диффузной эндокринной системы (ДЭС) эндометрия матки intactных крыс в разных фазах эстрального цикла	59	Pelin E., Globa T., Darius A., Globa L. Diffuse Endocrine System (Des) Cells of the Uterus Endometrium of Intact Rats in Different Phases of the Estrous Cycle
Тополенко Т. А., Матвейшина Т. Н. Интенсивность распределения рецепторов к лектину завязи пшеницы в яичках крыс после введения женских половых гормонов во втором и третьем периодах беременности	64	Topolenko T., Matvieishyna T. Specifics of WGA Lectin Receptor Distributions in Rats in Normal Conditions and after Intra-uterine Introduction of Female Hormones in Second and Third Periods of Pregnancy
Фоміна Л. В., Радьога Р. В. Морфологічні зміни у міокарді щурів в умовах інфузійної корекції експериментальної опікової хвороби	69	Fomina L., Radoha R. Morphological Changes in the Rats' Myocardium under the Conditions of Infusion Correction of the Experimental Burning Disease
Клінічна медицина		
Бабкіна О. П., Коробко І. С., Золотаревський Р. С. Динаміка змін ультразвукових показників підшлункової залози при механічній травмі	74	Babkina O., Korobko I., Zolotarevskiy R. Dynamics of the Ultrasound Indexes Changes of Pancreas during Mechanical Trauma
Колупаєв С. М., Савенков В. І. Выбор тактики ведения больных после экстракорпоральной ударо-волновой литотрипсии	78	Kolupayev S. M., Savenkov V. I. The Further Treatment Tactics Choice of Patients after Extracorporeal Shock-Wave Lithotripsy
Лазирський В. О. Хірургічна тактика лікування хворих на ускладнений місцеворозповсюджений рак шлунку	82	Lazirskiy V. A. Surgical Tactics of Curing Patients with Complications of Locally Advanced Stomach Cancer
Латогуз С. І. Комбинируемая медикаментозная и немедикаментозная коррекция аритмий, а также метаболических, нейрогуморальных и гемодинамических нарушений при них	87	Latoguz S. I. Combined Medical and Non-Medical Arrhythmia Correction Together with Metabolic, Neurohumoral and Hemodynamic Violations in Them
Лядова Т. І., Волобуєва О. В., Загороднєва О. В., Гаміловська А. П. Дослідження динаміки показників імунної відповіді у хворих на ВЕБ-інфекцію	92	Liadova T., Volobueva O., Zagorodneva O., Gamilovskaya A. Research of Dynamics of Immune Response Rates in Patients with EVB Infection
Попова Л. Д., Васильєва І. М., Наконечна О. А. Взаємозв'язок між тиреоїдними гормонами та катехоламінами, нейротизмом та фізичною агресією у чоловіків з високим та середнім рівнями нейротизму	100	Popova L., Vasylyeva I., Nakonechna O. Interrelation between Thyroid Hormones, Catecholamines, Neuroticism and Physical Aggression in Men with High and Middle Neuroticism Levels
Радомская Т. Ю., Саливон-Гончаренко А. А., Качан И. С., Пахомова С. П. Структурно-функциональные особенности сердечнососудистой системы у молодых лиц с повышенным пульсовым артериальным давлением	104	Radomska T., Salivon-Goncharenko A., Kachan I., Pakhomova S. Structural and Functional Peculiarities of the Cardiovascular System in Young People with High Pulse Arterial Pressure
Сулаєва О. М., Гончаров С. В., Ларін О. С., Дігтяр Н. І., Герасименко Н. Д. Зв'язок поліморфізму IL-6 -174g>с з цукровим діабетом 2 типу	108	Sulaieva O. M., Goncharov S. V., Larin O. S., Digtiar N. I., Gerasymenko N. D. Connection between IL-6 -174g> C Polymorphism and Type II Diabetes
Черненко О. В., Шаповал Н. О., Антонюк М. М., Огризько Т. В., Сулаєва О. М. Зв'язок ТТГ і тиреоїдних гормонів з розвитком раку щитоподібної залози	112	Chernenko E. V., Shapoval N. A., Antonyuk M. N., Ogryzko T. V., Sulaieva O. N. TSH and Thyroid Hormones' Influence on Thyroid Cancer Development

Гігієна та екологія		
Білецька Е. М., Калінічева В. В. Порівняльна оцінка рівнів остеоасоційованого мікроелементу міді у кістковій тканині за умов впливу свинцю в макро- та наноаквахелатній формі на тварин в експериментальних умовах	116	Biletskaya E., Kalinicheva V. Comparative Research of Osteoassociated Micronutrient Levels of Copper in Bone Tissue under the Influence of Lead in Macro and Nanoquenchelate Form on Animals in Experimental Conditions
Зайцев В. В., Рублевська Н. І., Красота Т. В., Баннікова Я. В., Підберезна І. І. Оцінка канцерогенних ризиків від споживання водопровідної води у м. Дніпро та у м. Кам'янське	120	Zaitsev V. V., Rublevskaya N. I., Krasota T. V., Bannikova Y. V., Pidberezns I. I. Estimation of Carcinogenic Risks of Drinking Water Consumption in the Cities of Dnipro and Kamyanskiy
Медична реабілітація		
Позмогова Н. В. Вплив поструральних поз на автономні модуляції вегетативної нервової системи осіб похилого віку	127	Pozmogova N. Postural Postures' Influence On Autonomous Modulations Of Vegetative Nervous System Of The Elderly
Мікробіологія		
Кондратюк В. М., Ковальчук В. П., Бектимірова Р. М., Фомін О. О. Вивчення кінетики виділення протимікробної речовини з полімерних композицій мікробіологічним методом в поєднанні з математичним аналізом	132	Kondratyuk V., Kovalchuk V., Bektimirova R., Fomin O. Examination of the Kinetics of Antimicrobial Substance Release from Polymer Compounds by Using Microbiological Method in Conjunction with Mathematical Analysis
Соціальна медицина, організація та управління охороною здоров'я		
Лашкул З. В., Курочка В. Л., Бібік І. Г., Чемирисов В. В., Авраменко В. С. Порівняльний аналіз факторів ризику у чоловіків та жінок працездатного віку, хворих на гіпертонічну хворобу	137	Lashkul Z. V., Kurochka V. L., Bibik I. G., Chemirisov V. V., Avramenko V. S. Comparative Analysis of Risk Factors in Men and Women of a Labor Age with Hypertension Disease
Стоматологія		
Біда А. В., Романова Ю. Г. Динаміка маркерів запалення у ротовій рідині хворих на хронічну герпетичну інфекцію після дентальної імплантації у віддалених термінах спостереження	141	Beda A. V., Romanova Yu. G. Dynamics of Inflammation Markers in the Oral Fluid of Patients with Chronic Herpetic Infection after Dental Implantation in Remote Observation Periods
Комський М. П., Дроздов О. Л., Бузоверя А. А., Макогон М. В. Інтегральний показник тяжкості місцевого статусу гнійно-запального процесу щелепно-лицевої локалізації	146	Komskiy M., Drozdov O., Buzoveria A., Makogon M. Integral Indicator of the Local Status Complexity of Maxillofacial Localization Pyoinflammatory Process
Остапко О. І., Голубєва І. М., Воєвода О. О. Клініко-лабораторна оцінка ефективності профілактики карієсу постійних зубів у дітей молодшого шкільного віку	151	Ostapko O., Golubeva I., Voevoda O. Clinical and Laboratory Evaluation of Dental Caries Prevention Efficacy of Permanent Teeth in 6-7 Years Old Children
Чистякова Г. Г., Петрук А. А. Влияние стеклоиономерных цементов на изменение химического состава дентина коронки зубов	155	Chistyakova G., Petrouk A. Glass Ionomer Cements' Effect on the Change in the Chemical Composition of Tooth Crown Dentin
Гуманитарні питання медицини і проблеми викладання в вищій школі		
Наварчук Н. М., Гузик О. В. Використання новітніх комунікативних засобів навчання у вивченні анатомії людини	162	Navarchuk N., Guzik O. New Communicative Educational Tools Usage in the Study of Human Anatomy

Назарова Д. І., Крамар С. Б., Савочкіна М. В., Шевченко І. В. Тестування як один з методів об'єктивізації оцінювання студентів	167	Nazarova D., Kramar S., Savochkina M., Shevchenko I. Testing as a Method of Objective Students' Evaluation
БІОЛОГІЧНІ НАУКИ		
Андріюк Н. Л. Взаємозв'язок між вестибулярним навантаженням, вегетативним статусом та спортивними результатами фехтувальників високої кваліфікації	171	Andriuk N. L. Influence of Vestibular Load and Vegetative Status on Sports Results of Highly Qualified Fencers
Калашникова М. Н. Исходная концентрация клеток <i>Streptococcus pneumoniae</i> как один из факторов, влияющих на эффективность криоконсервирования	175	Kalashnikova M. Initial Concentration of <i>Streptococcus pneumoniae</i> Cells as One of the Factors Influencing Cryopreservation Efficiency
Кіндрат І. П., Ерстенюк Г. М. Вплив гепатотоксиканту та гепатоканцерогену 2-ацетиламінофлуорену на обмін заліза у печінці щурів	179	Kindrat I., Erstenyuk G. Effect of Hepatotoxin and Hepatocarcinogen 2-Acetylaminofluorene on the Iron Metabolism in Rat Liver
Луценко О. І. Хвильова структура серцевого ритму при психоемоційному навантаженні у жінок	184	Lutsenko Olena Wave Structure of Heart Rhythm in Women under the Psychoemotional Pressure
Парцей Х. Ю., Артиш М. Б., Литвинюк Н. І., Слободян З. О., Ерстенюк А. М. Стан еритроцитарних мембран та гематологічні індекси щурів за умов споживання енергетичного напою	188	Partsei K., Artysh M., Lytvyniuk H., Slobodian Z., Ersteniuk A. State of Erythrocytic Membranes and Hematological Indices of Rats under Conditions of Energy Drinks Consumption
ФІЗИЧНЕ ВИХОВАННЯ І СПОРТ		
Психологія спорту		
Шалар О. Г., Стрикаленко Є. А., Левченко Г. В. Властивості особистості тренера з йоги	192	Shalar O., Strikalenko E., Levchenko A. Personality Features of the Yoga Coach
Шалар О. Г., Стрикаленко Є. А., Новокшанова А. О. Психологічні особливості юних гімнасток 10–12 років	195	Shalar O., Strikalenko E., Novokshanova A. Specifics of Young Gymnasts' Psychological State (10–12 Years)

DOI: 10.26693/jmbs02.05.007

УДК 616-092.4:616.136

Гаврелюк С. В.

СТРУКТУРНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ В СТЕНКЕ БРЮШНОЙ АОРТЫ ПРИ МОДЕЛИРОВАНИИ ДЛИТЕЛЬНОЙ СИМПАТИКОТОНИИ У ЛАБОРАТОРНЫХ ЖИВОТНЫХ

Национальный университет физического воспитания и спорта Украины, Киев

doctsvit@gmail.com

В работе рассматриваются актуальные вопросы изучения структурных изменений стенки брюшной аорты в эксперименте с длительной симпатикотонией. Исследования выполнены на двух сопоставимых группах стодневных крыс линии Вистар, которые на протяжении десятидневного срока испытывали воздействие симпатикотонии с повышением активности симпатического отдела ВНС и нормальным тонусом парасимпатического отдела ВНС.

В результате проведенного эксперимента было установлено, что длительная симпатикотония является повреждающим фактором, который приводит к дегенеративным изменениям во всех оболочках стенки брюшной аорты. Процессы изменений имеют преимущественно дегенеративный характер. При этом происходит истончение интимы, а процентное отношение составляющих стенки исследуемого сосуда увеличивается за счет составляющей других тканей.

Ключевые слова: структура сосудистой стенки, брюшная аорта, симпатикотония.

Связь работы с научными программами, планами, темами. Данная работа является фрагментом общей темы кафедры анатомии, физиологии человека и животных Луганского национального университета имени Тараса Шевченко «Механизмы адаптации организма при влиянии эндогенных и экзогенных факторов среды», № государственной регистрации 019800026641.

Введение. Большинство известных факторов риска развития сосудистой патологии реализуются через изменение свойств сосудистой стенки. При этом крупные проводящие артерии, и в первую

очередь аорта, подвержены патологическим влияниям в большей степени, чем периферические [2, 14]. Упруго-эластические свойства сосуда определяют структура его стенки [4].

Выявлено, что длительные изменения нейрогенного тонуса, и в частности активизация симпатической нервной системы (СНС), могут приводить к патологическим изменениям в сосудистой стенке [6, 7]. Повышение активности СНС увеличивает вазоконстрикцию, стимулирует накопление в стенке сосуда модифицированных липопротеинов, индуцирует эндотелиальную дисфункцию и ремоделирование [10]. С увеличением симпатической гиперактивности связано формирование метаболического синдрома [9]. Имеются исследования, демонстрирующие связь между повышенной симпатической активностью и жесткостью сосудистой стенки, которая не зависит от возраста, массы тела, частоты сердечных сокращений, частоты пульса и артериального давления [3].

Однако характер структурных изменений сосудистой стенки при длительной симпатикотонии изучен не достаточно.

Целью настоящего исследования было выявить влияние длительной симпатикотонии на структуру стенки брюшной аорты крыс в эксперименте.

Объект и методы исследования. Данное исследование было проведено у 20 стодневных самцов лабораторных крыс линии Вистар массой 180–200 г. В качестве модели симпатикотонии была выбрана симпатикотония с повышением активности симпатического отдела ВНС и нормальным тонусом парасимпатического отдела ВНС, что достигалось введением α - и β -адреномиметика

адреналина тартрата, действие которого совпадает с эффектом возбуждения симпатических нервных волокон.

Животные содержались в обычных условиях вивария на стандартном рационе по 10 особей в клетке при естественном освещении и со свободным доступом к воде и пище.

Все манипуляции в ходе содержания и постановки эксперимента проводили в соответствии с биоэтическими принципами, изложенными в «Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов и других научных целей» (Страсбург, 2005), «Общими этическими принципами экспериментов на животных», принятых Пятым национальным конгрессом по биоэтике (Киев, 2013).

Животные были разделены на 2 группы по 10 в каждой: I – контрольная – крысы, которым ежедневно подкожно вводили 0,3 мл 0,9 % раствора NaCl и II – основная – животные, которым ежедневно подкожно вводили адреналина тартрат из расчета 0,05 мг·кг⁻¹. Длительность эксперимента составила 10 дней. Животных на 10-е сутки выводили из эксперимента путем декапитации в состоянии наркоза (калписол из расчета 16 мг·кг⁻¹ массы животного внутрибрюшинно).

Для гистологического исследования на 10-е сутки выделяли брюшную аорту каждого животного, промывали физиологическим раствором и фиксировали в 10 % растворе нейтрального формалина. После фиксации материал промывали и обезвоживали в серии спиртов растущей концентрации, проводили через хлороформ и заливали в парафин. Срезы толщиной 1-3 мкм готовили на санном микротоме MC-2, размещали на стекле и окрашивали гематоксилин-эозином [5].

Гистологические препараты изучались при увеличении x40, x100, x400 с помощью микроскопа Primo Star 5 (Carl Zeiss, ФРГ) с последующим

фотографированием микроскопических изображений. Компьютерная морфометрия, проводилась с помощью персонального компьютера, видеорегистратора и программы анализа изображений Axio-Vision (Rel.4.8.2), при увеличении x100 и x400 в мкм. Исследовали толщину субэндотелиального слоя с внутренней эластической мембраной и медиа. Отношение объема просвета брюшной аорты к стенке сосуда рассчитывали в программе Adobe Photoshop по методу А. А. Глагольева наложением точечных сеток на срезы, результаты переводили в проценты [1]. Исследования проводились в пяти полях пяти различных срезов у каждой крысы.

Полученные цифровые данные обрабатывали методами вариационной статистики с помощью лицензионного компьютерного пакета программ Microsoft Excel 2007. Определяли среднюю арифметическую выборки (M), стандартную ошибку средней арифметической ($\pm m$); достоверность различий (p) между выборками оценивали с использованием критерия Стьюдента, поскольку по критерию Шапиро-Уилка полученные данные отвечали нормальному закону распределения.

Результаты исследований и их обсуждение. В результате проведенного исследования выяснилось, что в стенке брюшной аорты крыс обеих групп четко дифференцировались три оболочки: интима, медиа и адвентиция. У крыс I группы просвет сосуда имел овальную форму, а II – был неправильной округлой формы. В препаратах крыс обеих групп в просвете сосуда содержалась плазма и эритроциты, располагающиеся по центру (рис. 1, 2).

Интима у животных группы контроля была представлена эндотелием, лежащим на внутренней эластической мембране. Эндотелиальные клетки были крупные, полигональной или округлой формы, с округлыми, выступающими в просвет сосуда, ядрами; располагались на мембране и

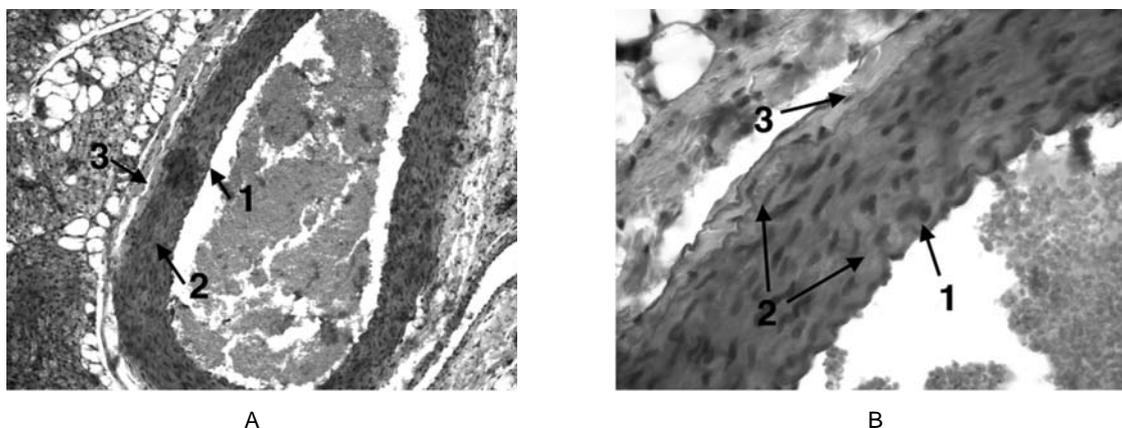


Рис. 1. Брюшная аорта крыс. Группа контроля. Окраска гематоксилином-эозином. А – увеличение x100, В – увеличение x400. 1 – внутренняя оболочка, 2 – средняя оболочка, 3 – наружная оболочка

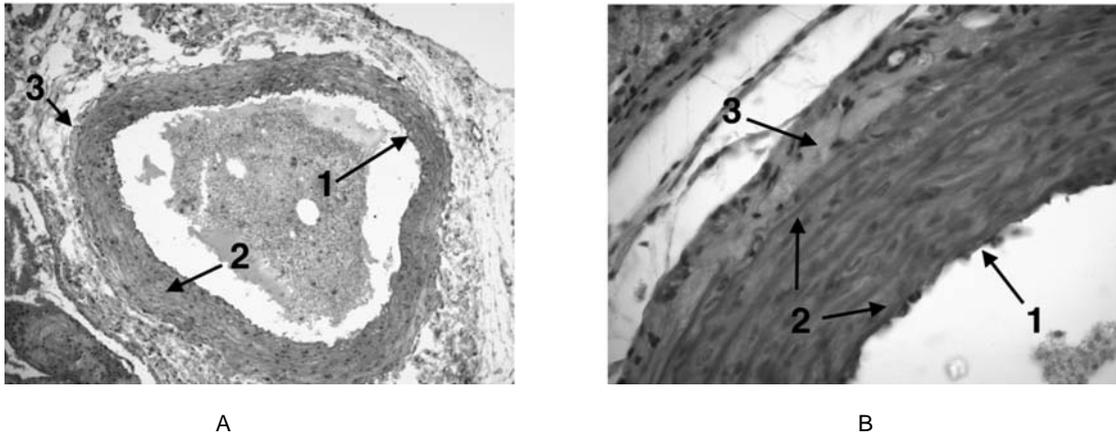


Рис. 2. Брюшная аорта крыс. Основная группа. Окраска гематоксилином-эозином. А – увеличение x100, В – увеличение x400. 1 – внутренняя оболочка, 2 – средняя оболочка, 3 – наружная оболочка

были связаны плотными и щелевидными контактами. Внутренняя эластическая мембрана была отчетливо выражена, интенсивно окрашена и имела мелкозубчатую поверхность (рис. 1).

У животных основной группы эндотелиальные клетки местами располагались перпендикулярно внутренней мембране, имели мелкие округлые ядра, часть из которых выступала в просвет сосуда. Внутренняя эластическая мембрана имела прерывистый, бахромчатый вид, у внутренней поверхности сосуда располагались единичные сегментоядерные лейкоциты (рис. 2).

Медия брюшной аорты крыс контрольной группы была представлена соединительнотканым матриксом и небольшим количеством фибробластов и гладкомышечных клеток, которые были ориентированы по спирали. Основную массу ее составляли эластические волокна, лежащие параллельно в виде линейных прерывистых структур (рис. 1). В средней оболочке животных основной группы выявлялись группы волокон эластической мембраны, которые были фрагментированы, мелкие, местами не просматривались. Гладкомышечные клетки и фибробласты имели неравномерное, хаотичное расположение. Клетки их были неправильной формы с ядрами разных размеров (рис. 2).

Наружная оболочка брюшной аорты животных группы контроля была образована волокнистой соединительной тканью, имела рыхлое строение и содержала коллагеновые и эластические волокна, ориентированные преимущественно продольно. В жировой клетчатке просматривалась сеть кровеносных сосудов, нервные волокна и симпатические ганглии (рис. 1). Адвентиция исследуемого сосуда животных

основной группы была тонкая, неравномерно выраженная. Мелкие сосуды сосудов имели узкий просвет, склерозированную стенку, в вене визуализировался красный тромб. Ганглии и нервные стволы просматривались мелкие, единичные (рис. 2).

Исследование толщины субэндотелиального слоя и внутренней эластической мембраны выявило достоверное истончение у крыс основной группы при значении $3,72 \pm 0,14$ мкм в сравнении с группой контроля, где она была равна $6,23 \pm 0,25$ мкм. Толщина средней оболочки брюшной аорты у крыс II группы имела лишь тенденцию к уменьшению и составляла $84,02 \pm 1,6$ мкм, в сравнении с животными I группы, у которых она имела значение $88,65 \pm 3,71$ мкм.

Исследование соотношения просвета брюшного отдела аорты к стенке выявило у животных II группы достоверное, в сравнении с группой контроля, увеличение процента составляющей стенки сосуда и уменьшение процента составляющей других тканей, в то время как процент составляющей просвета сосуда у животных основной группы имел лишь тенденцию к увеличению (табл.).

Таким образом, в результате проведенного эксперимента было установлено, что симпатикотония с повышением активности симпатического отдела ВНС и нормальным тонусом парасимпатического

Таблица – Соотношение просвета брюшного отдела аорты к стенке

Группа животных	Стенка	Просвет	Другое (жировая и лимфоидная ткань, параганглий, сосуды)
Контрольная	$42,1 \pm 0,8$ %	$32,8 \pm 0,8$ %	$25,1 \pm 1,2$ %
Основная	$50,8 \pm 1,2$ %*	$35,2 \pm 1,1$ %	$14,0 \pm 1,4$ %*

Примечание: * - достоверно ($p < 0,05$) в сравнении с данными в контрольной группе.

отдела ВНС у стодневных самцов крыс линии Вистар приводит к дегенеративным изменениям во всех оболочках брюшной аорты, однако выраженность этих изменений неоднозначна. В то время как в интиме отмечается локальное поражение эндотелия и внутренней эластической мембраны, а в медию уменьшается количество эластических волокон и нарушается структура и расположение гладкомышечных клеток, максимальных изменений претерпевает адвентициальная оболочка. Кроме того выявлено достоверное, в сравнении с данными в контрольной группе, истончение субэндотелиального слоя и внутренней эластической мембраны, и увеличение процентного соотношения составляющей стенки сосуда за счет составляющих других тканей.

Согласно современным представлениям СНС и эндотелиальные клетки находятся в функциональном антагонизме, поддерживая тонус кровеносных сосудов в рабочем состоянии [8]. При этом СНС играет центральную роль в регуляции сердечно-сосудистой системы, а эндотелий играет ключевую роль в местной регуляции периферического сосудистого тонуса и структуры стенки сосудов [13]. Симпатические нервы высвобождают

нейропептиды Y, которые стимулируют вазоконстрикцию и пролиферацию клеток гладких мышц сосудов [11].

Наружная оболочка сосуда рассматривается как ключевой регулятор функции и структуры сосудистой стенки, поскольку в ответ на сосудистый стресс или травму адвентициальные клетки первыми активируются и могут оказывать пролонгированное влияние на тонус и структуру стенки сосуда [12].

Выводы и перспективы дальнейших исследований. Длительная симпатикотония с повышением активности симпатического отдела ВНС и нормальным тонусом парасимпатического отдела ВНС является повреждающим фактором, который приводит к дегенеративным изменениям во всех оболочках стенки брюшной аорты. При этом происходит истончение интимы, а процентное отношение составляющих стенки исследуемого сосуда увеличивается за счет составляющей других тканей.

Для понимания механизмов структурных изменений стенки брюшной аорты при вегетативном дисбалансе необходимо проведение дополнительных исследований.

References

1. Avtandilov GG. *Meditinskaya Morfometriya. Rukovodstvo*. M: Meditsina, 1990. 384 s. [Russian].
2. Brodskaya TA, Geltser BI, Nevzorova VA. *Arterialnaya rigidnost i bolezni organov dykhaniya*. Vladivostok: Dalnauka, 2008. 248 s. [Russian].
3. Drokina OV. *Klinicheskaya znachimost otsenki zhestkosti arteriy i vazomotornoy funktsii endoteliya pri displazii soedinitel'noy tkani*: avtoref. dis. kand. med. nauk, Abstr. PhDr. (Med.). Omsk 2014. 23 s. [Russian].
4. Oleynikov VE, Matrosova IB, Gusakovskaya LI, Sergatskaya NV. Rol opredeleniya aortalnogo davleniya i rigidnosti aorty u patsientov s serdechno-sosudistymi zabolevaniyami. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2014; 86 (4): 91-5. [Russian].
5. Malkov PG, Frank GA, redaktory. *Osnovy obespecheniya kachestva v gistologicheskoy laboratornoy tekhnike: Rukovodstvo*. M, 2011. 108 s. [Russian].
6. Shavrin AP, Khovaeva YaB, Golovskiy BV, Berg MD. Osnovnye faktory remodelirovaniya sosudistoy stenki. *Kardiologiya*. 2014; 5: 48-53. [Russian].
7. Abboud FM. The Walter B. Cannon Memorial Award Lecture. Physiology in perspective: the wisdom of the body. In search of autonomic balance: the good, the bad, and the ugly. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2010; 298: 1449-67. PMID: PMC2886699. doi: 10.1152 / ajpregu.00130.2010.
8. Bruno RM, Ghiadoni L, Seravalle G, Dell'oro R, Taddei S, Grassi G. Sympathetic regulation of vascular function in health and disease. *Physiol. Front Physiol*. 2012 Jul 24; 3: 284. PMID: PMC3429057. <https://doi.org/10.3389/fphys.2012.00284>.
9. Canale MP, Manca di Villahermosa S, Martino G, Rovella V, Noce A, De Lorenzo A, Di Daniele N. Obesity-related metabolic syndrome: mechanisms of sympathetic overactivity. *Int J Endocrinol*. 2013; 2013: 865965. PMID: PMC3833340. doi: 10.1155/2013/865965.
10. Christiakov DA, Ashwell KW, Orekhov AN, Bobryshev YN. Innervation of the arterial wall and its modification in atherosclerosis. *Auton Neurosci*. 2015; 193: 7-11. PMID: 26164815. doi: 10.1016 / j.autneu.2015.06.005.
11. Sobey CG. Neurogenic atherosclerosis mediated by neuropeptide Y. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2003; 23: 1137-39. doi: 10.1161/01.ATV.0000078582.90403.E6.
12. Stenmark KR, Yeager ME, El Kasmi KC, Nozik-Grayck E, Gerasimovskaya EV, Li M, Li M, Riddle SR, Frid MG. The Adventitia: Essential Regulator of Vascular Wall Structure and Function. *Annu Rev Physiol*. 2013; 75: 23-47. PMID: PMC3762248. doi: 10.1146/annurev-physiol-030212-183802.
13. Sverrisdottir YB, Jansson LM, Hägg U, Gan L-M. Muscle Sympathetic Nerve Activity Is Related to a Surrogate Marker of Endothelial Function in Healthy Individuals. *PLOS ONE*. 2010; 5 (2): e9257. doi: 10.1371/journal.pone.0009257.
14. Ziemann SJ, Melenovsky V, Kass DA. Mechanisms, pathophysiology and therapy of arterial stiffness. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2005; 25 (5): 932-43. PMID: 15731494. doi: 10.1161/01.ATV.0000160548.78317.29.

УДК 616-092.4:616.136

СТРУКТУРНІ ЗМІНИ В СТІНЦІ ЧЕРЕВНОЇ АОРТИ ПРИ МОДЕЛЮВАННІ ТРИВАЛОЇ СІМПАТИКОТОНІЇ У ЛАБОРАТОРНИХ ТВАРИН*Гаврелюк С. В.*

Резюме. У роботі розглядаються актуальні питання вивчення структурних змін стінки черевної аорти в експерименті з тривалої симпатикотонії. Дослідження виконані на двох порівнянних групах стодобових щурів лінії Вістар, які протягом десятидобового терміну випробовували дію симпатикотонії з підвищенням активності симпатичного відділу ВНС і нормальним тонусом парасимпатичного відділу ВНС.

В результаті проведеного експерименту було встановлено, що тривала симпатикотонія є фактором, що ушкоджує, який призводить до дегенеративних змін у всіх оболонках стінки черевної аорти. Процеси змін мають переважно дегенеративний характер. При цьому відбувається витончення інтими, а процентне відношення складових стінки досліджуваної судини збільшується за рахунок складової інших тканин.

Ключові слова: структура судинної стінки, черевна аорта, симпатикотонія.

UDC 616-092.4:616.136

Structural Changes in Abdominal Aorta Wall at the Modeling of Long-Term Sympathicotonia on Laboratory Animals*Gavreliuk S. V.*

Abstract. This article considers topical issues of structural changes in the abdominal aorta wall in an experiment with prolonged sympathicotonia.

The purpose of the study was to reveal the effect of prolonged sympathicotonia on the structure of rat's abdominal aorta wall in experiment.

The studies were performed on two comparable groups of hundred-day Wistar rats which during 10 days experienced sympathicotonia with an increase in the activity of the sympathetic department of the ANS and the normal tone of the parasympathetic department of the ANS. The latter was achieved by the administration of α - and β - adrenomimetics of adrenaline tartrate, which action coincides with the excitation effect sympathetic nerve fibers.

The first (control) group consisted of intact animals injected subcutaneously with 0.3 ml of a 0.9% solution of NaCl. The second (experimental) group involved rats, daily injected adrenaline tartrate subcutaneously at a rate of 0.05 mg·kg⁻¹.

The animals were removed from the experiment on the 10th day by decapitation in a state of anesthesia (calypsole at the rate of 16 mg·kg⁻¹ of the animal mass intraperitoneally) and the abdominal aorta was isolated for histological examination.

Histological preparations of the abdominal aorta were studied with an increase in x40, x100, x400 with the help of a Primo Star 5 microscope (Carl Zeiss, FRG) followed by photography of microscopic images. Computer morphometry was performed with x100 and x400 magnification and displaying the image on the computer monitor using the DVR and AxioVision image analysis software (Rel.4.8.2) in μm . The thickness of the subendothelial layer was studied with an internal elastic membrane and media. The ratio of the volume of the lumen of the abdominal aorta to the wall of the vessel was calculated in the Adobe Photoshop program by the method Glagoliev A.A. superposition of point grids into sections. The results were translated into percentages. Studies were carried out in five fields of five different sections in each rat.

Based on the results of the variational analysis of the morphological study data, some features of restructuring the structure of the vascular wall of the abdominal aorta under the influence of prolonged sympathicotonia with an increase in the activity of the sympathetic department of the ANS and the normal tone of the parasympathetic department of the ANS have been revealed.

In particular, prolonged sympathicotonia is a damaging factor that leads to degenerative changes in all the membranes of the abdominal aorta. However, the severity of these changes is ambiguous. While the local lesion of the endothelium and internal elastic membrane is noted in the intima, and the number of elastic fibers decreases and the structure and location of the smooth muscle cells are disrupted, the adventitial membrane undergoes maximum changes. In addition, the thinning of the subendothelial layer and the inner elastic membrane, and an increase in the percentage of the constituent of the vessel wall due to the constituents of other tissues, were found to be reliable, in comparison with the data in the control group.

To understand the mechanisms of structural changes in the wall of the abdominal aorta in vegetative imbalance, additional studies are needed.

Keywords: structure of the vascular wall, abdominal aorta, sympathicotonia.

Стаття надійшла 15.09.2017 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs02.05.012
УДК 340.62:612.115-036.12-076

Герасименко О. І., Герасименко К. О.

СУДОВО-МЕДИЧНЕ ВИЗНАЧЕННЯ ПОХОДЖЕННЯ КРОВІ ЛАБОРАТОРНИМИ МЕТОДАМИ

Донецький національний медичний університет, Краматорськ, Україна

gerasymenko.a.i@gmail.com

У статті наводиться аналіз арсеналу існуючих судово-медичних сучасних лабораторних методів дослідження крові для слідчого процесу. У судово-медичній практиці використовуються як класичні, які давно себе зарекомендували, – наприклад, цитологічний, біохімічні методи визначення складу крові, гормонального стану та ферментативної активності, так і нові методи, що розробляються та розширюють діагностичні можливості, особливо для вирішення актуального питання дослідження крові – визначення її походження. У роботі визначено найперспективніші методи дослідження крові та її походження у вилучених зразках. Новими і потенційно ефективними в цьому плані можуть бути кристалографічний метод дослідження крові та метод кількісного визначення простагландину F_{2α}.

Ключові слова: судова медицина, лабораторні методи дослідження, визначення походження крові.

Вступ. Лабораторні методи дослідження крові завжди мали велике значення і для судово-медичної експертизи і для слідчого процесу в цілому, бо вони вирішують значний перелік питань, що виникають у ході досудового розслідування. У спеціальній судово-медичній літературі є достатня кількість публікацій, присвячених особливостям експертизи речових доказів, в тому числі й крові.

Відповідно до завдань експертизи такого речового доказу, як кров, можуть застосовуватися найрізноманітніші, як класичні, так і нові методи: макроскопічні (для дослідження слідів крові) [10], спектральні (для визначення наявності гемоглобіну і його похідних) [10], метод імунофлюоресценції, хроматографії [9], електропреципітації (для визначення виду крові в мікрооб'єктах) [10], генотипоскопічна (для визначення індивідуальної власності) [10] тощо.

На сьогоднішній день особливе значення набувають ті лабораторні методи, які можуть визначити регіональне походження крові. Необхідність визначення регіонального походження крові виникає у правоохоронних органів у разі виявлення на трупі, на знарядді вбивства або на місці події слідів, що нагадують кров; у разі підозри на дітовбивство, статевий злочин, розчленування трупа тощо.

Разом з тим, аналіз даних літератури щодо визначення регіонального походження слідів крові свідчить, що цьому питанню приділяється недостатня увага дослідників, з точки зору сучасних лабораторних можливостей.

Таким чином, розробка і впровадження нових лабораторних методів дослідження регіонального походження крові є досить актуальними.

Мета дослідження. Проаналізувати сучасні можливості лабораторних методів дослідження крові, щодо визначення походження крові у виявлених зразках, і визначити найефективніші з них для підвищення якості експертизи.

Матеріали та методи дослідження. Матеріалом для аналізу стали існуючі лабораторні методи дослідження речових доказів – крові й ті методи, які знаходяться в перспективній розробці.

При цьому дослідженні були використані: аналітичний метод та метод порівняльного аналізу.

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 дослідження та їх обговорення. Виявлені сліди крові набувають статус речових доказів тільки після офіційного оформлення їх, як таких, правильного вилучення та відповідного експертного дослідження.

Найчастіше, в разі необхідності визначення походження крові, слідчі ставлять перед експертом такі питання:

1. Чи є вилучені сліди кров'ю людини?
2. Визначити статеву належність крові.
3. Визначити належність крові певній особі.
4. Сліди крові належать мертвій чи живій особі?
5. Чи належить кров у плямі вагітній жінці?
6. Чи могла пляма крові належати новонародженій дитині?
7. Чи є вилучена пляма менструальною кров'ю?
8. З якої ділянки тіла відбувалася кровотеча?
9. Інші питання.

Отримати відповіді на такі питання в судово-медичній практиці, в значній мірі, допомагають такі методи:

1. Цитологічні методи досить давно і точно дозволяють визначити тканинну, регіональну, органну і статеву належність клітин.

Для визначення статевої належності крові можна застосувати метод виявлення статевого хроматину, який знаходиться в ядрах сегментоядерних лейкоцитів у жінок [1]. Метод досить точний та широко використовується.

2. Для визначення походження крові від живої чи мертвої особи існує метод, який ґрунтується на тому, що помертвості в периферійну кров трупа надходять тканинні (в основному, печінкові) ізоферменти, які відсутні в кров'яному руслі за життя. Їх поява через 1,5-2 години зумовлена швидким розвитком автолізу. Метод досить ефективний – дозволяє проводити диференційну діагностику у зразку, щодосліджується, в термін до 45 днів помертвого періоду, але він складний у виконанні та вимагає значної кількості крові в плямі (більше 8-10 мг) [1].

3. Для діагностики вагітності й факту колишніх пологів існує два методи: гормональний і ферментний. Перший заснований на виявленні в крові хоріонічного гонадотропного гормону, що з'являється на ранніх термінах вагітності. Це той самий гормон вагітності, на який реагує тест на вагітність (на 7-10 день після запліднення). Він починає виділятися тканинами зародка, а точніше хоріоном. Метод високочутливий і дозволяє діагностувати вагітність. Недоліком методу є можливість отримання помилково-позитивного результату (у разі клімаксу, захворювання гіпофіза тощо) [3].

Ферментний метод заснований на виявленні в досліджуваній крові ферменту окситоцинази (або лейцинамінопептидази), який з'являється в крові на 4-8 тижні вагітності та визначається до 1 місяця після пологів. Перевагою методу є те, що фермент визначається протягом усієї подальшої вагітності й на його концентрацію не впливають інші стани організму. Окситоциназа є стійким у зовнішньому середовищі ферментом, який може зберігатися і бути придатним для дослідження протягом 2-3 місяців. На підставі його виявлення можна встановити факт походження крові від вагітної або жінки, що недавно народила [2].

4. Для визначення походження слідів крові від дитини або матері, існують методи визначення специфічних ферментів у крові матері, однак, достовірний результат можливий за умови, що давність плями не перевищує один місяць.

Якщо на місці події знайдено рідку кров, то в разі підозри про злочин проти життя новонародженого, можна застосувати звичайний загальний аналіз крові. У новонароджених в периферійній крові має місце збільшена кількість ретикулоцитів. Тому, виявлення в досліджуваному зразку свіжої крові 20-30 проміле ретикулоцитів дозволяє запідозрити

зрити кровотечу у новонародженого. У осіб, старше 12 років, цей показник відповідає 3-10 проміле [3]. Крім того, міститься не тільки значна кількість незрілих клітин, але і молодих форм (нормобластів). Серед підвищеної кількості лейкоцитів переважають лімфоцити і незрілі лімфоїдні тільця. Спостерігається дефіцит факторів згортання крові та незначна кількість тромбоцитів [2].

Така особливість складу крові новонароджених призводить до збільшення в'язкості крові (перевищення кількості формених елементів крові над вмістом плазми). «Густий» стан крові спостерігається у новонародженого до 12-ти годин після народження. Потім підвищена концентрація еритроцитів і гемоглобіну, у зв'язку з адаптацією організму до умов зовнішнього середовища починає поступово знижуватися. Тому, для дослідження свіжої крові, імовірно – дитини, можна використовувати вискозиметр. За його допомогою можна порівняти в'язкість крові й течії води. Нормою вважаються показники в'язкості крові, що перевищують в 4-5 разів швидкість течії води. За цим показником кров новонародженого значно відрізняється від такої у однорічних дітей [3].

Крім того, гемоглобін новонародженого можна відрізнити від гемоглобіну дорослого за швидкістю лужної денатурації [3].

У представників правоохоронних органів також виникає питання про менструальне походження виявлених слідів крові. На жаль, на сьогодні судово-медична практика не володіє достовірними методами визначення менструального походження крові, тому цей напрям експертизи потребує подальшої розробки.

Для вирішення такого питання раніше був запропонований ізоферментний метод визначення активності ізоферментів лактатдегідрогенази (ЛДГ-4 і ЛДГ-5), вміст яких у менструальній крові значно вищий, ніж в периферійній [4].

Більшість дослідників вважають, що найнадійнішим критерієм підтвердження менструального походження слідів крові в подібних випадках буде виявлення клітин ендометрію, хоч іноді, виявити специфічні клітини вдається лише в 50% випадків, так само, в деяких випадках заздалегідь відомого менструального походження крові, ці клітини в досліджуваних зразках не визначалися [5].

Попередніми дослідженнями було з'ясовано, що міометрій стимулюють простагландини, які регулюють і менструальний цикл. Тому, на думку Варухи К.В. [5] визначення простагландину F_{2α} у крові виявилось теоретично перспективним для зазначеної мети. Під час проведення дослідження, автором було встановлено, що кількісний вміст простагландину F_{2α} в менструальній крові здорових і хворих жінок був діагностично вищим, ніж в

капілярній крові. Отриманий результат дає можливість використовувати простагландин F2α в якості маркера крові менструального походження.

Іноді в практиці судово-медичних експертів зустрічаються випадки, коли на місці події знаходять сліди крові, які утворилися не внаслідок злочину проти життя людини, а за рахунок патологічних змін при різних захворюваннях: у разі кровотечі з розширених вен стравоходу у хворих на цироз печінки, легеневої кровотечі у хворих на туберкульоз, гемороїдальної кровотечі, метроррагіях різного походження. Також, іноді бувають ситуації, коли саме тіло хворого або потерпілої особи відсутнє на місці події. І тоді представникам досудового розслідування необхідно якомога швидше визначити походження цих можливих слідів крові.

Допомогти у вирішенні таких питань також може цитологічне дослідження – за виявленням слідів крові різних включень. Наприклад, у крові з носа і дихальних шляхів – виявлення слизу і клітин одношарового багаторядного миготливого епітелію; у крові шлункового походження знаходять клітини одношарового циліндричного або призматичного епітелію; у крові кишкового походження – клітини одношарового циліндричного залозистого епітелію та елементи калу.

Лабораторні методи дослідження в судово-медичній експертизі постійно вдосконалюються. З'являються нові методики, завдяки яким можливо більш точно і ефективно відповідати на питання слідства.

Останнім часом також спостерігається впровадження в судово-медичну практику різноманітних методів з таких галузей науки, як фізика і хімія. Одним з таких методів є кристалографія, яка широко застосовується в клінічній практиці. Для судової медицини цей метод є новим, тому що застосовувався всього кілька разів за останні 20 років. Як виявилось, цей метод є чутливим візуалізатором

біохімічних змін, що відбуваються за різних станів організму у вигляді утворення різноманітних кристалів у рідкому гелі, які утворюються між ініціатором кристалогенезу і тканинним екстрактом.

На думку ряду авторів, різний вид кристалограм обумовлений тим, що тезиграфія (кристалографія з використанням гідрату хлориду міді в якості ініціатора кристалогенезу) візуально віддзеркалює зміни клітинного, біохімічного та імунологічного складу в біологічному зразку [6].

За даними кристалографічних (тезиграфічних) досліджень трупної крові в перший день після настання смерті, було з'ясовано, що існує вплив регіонального походження крові на морфологію кристалів, бо кристалограми, отримані з екстрактів крові з судин, порожнини лівого шлуночка, правого передсердя і синусів твердої мозкової оболонки були різними. Наприклад, препарати крові утворювали три варіанти кристалограм: дендритного зростання, зірчастого і у вигляді полігональних фігур [7, 8].

Причому, якщо забір крові походив із судин серця або синусів твердої мозкової оболонки, спостерігався різний дендритний ріст кристалів; якщо кров вилучали з порожнини лівого шлуночка серця – мав місце гіллястий ріст коротких кристалів, які розмежовували полігональні форми; у крові з правого передсердя, кристали набували багатокутну «пухнасто-сніжинкову» форму.

Заключення. Судово-медична експертна практика сьогодення потребує опрацювання сучасних більш доказових методів дослідження крові, вилученої як речовий доказ, зокрема, крові менструального походження та визначення походження крові від живої чи мертвої особи.

Перспективи подальших досліджень. Отримані результати заслуговують на увагу і представляють перспективу для подальшої розробки, і можливого впровадження кристалографічного методу з метою визначення регіонального походження крові.

References

1. Available from: https://superinf.ru/view_helpstud.php?id=264.
2. Available from: <http://lady7.net/krov-novorozhdennogo-rebenka.html>.
3. Available from: <http://diagnozlab.com/analysis/clinical-tests/blood/gustaya-krov-unovorozhdennogo.html>.
4. Sapozhnikov YuS, Gamburg AM. *Sudebnaya meditsina*. K: «Vishcha shkola», 1976. 286 s. [Russian].
5. Varukha KV. Sudovo-medichne viznachennya menstrualnogo pokhodzhennya krovi za vmistom prostaglandinu F2A. *Aktualni problemi suchasnoi meditsini*. 2015; 15 (3/51): 95-7. [Ukrainian].
6. Martusevich AK. Osnovnye i dopolnitelnye kriterii otsenki tezigramm v pervichnoy diagnostike razlichnoy patologii. *Aktualnye problemy patofiziologii*. Pod red prof NA Gavrishevoy, prof VI Nikolaeva. SPb: izd-vo SPb-GMU, 2003. s. 50-2. [Russian].
7. Fedorova OA. Kristalografichna kharakteristika ekstraktiv trupnoi kroviiu pershi tri dobi pislya nastannya smerti. *Zbirnik naukovikh prats spivrobotnikiv NMAPO imeni PL Shupika*. Kiyiv, 2010; 19 (3): 926-30. [Ukrainian].
8. Fedorova OA. Mozhlivosti tezigrafii tkanin ta ridin tila lyudini dlya sudovoi meditsini. *Zbirnik materialiv KhKh Mizhnarodnoi naukovo konfertsiiyi: «Nauka v sovremennom mire»*. Kiyiv: Arkhivarius, 20 travnya 2017; 33-42. [Ukrainian].
9. Barsegjants LO. Razrabotka I sovershenstvovanie metodov isledovaniya veshestvennykh dokazatelstv. *Sudebno-meditsinskaj ekspertiza*. 1980; 1: 11-3. [Russian].
10. Barsegjants LO. *Sudebno-meditsinskoe isledovanie veshestvennykh Cdokazatelstv (krov, vydilenija, volosy)*. M: Medicina, 2005. 448 p. [Russian].

УДК 340.62:612.115-036.12-076

**СУДЕБНО-МЕДИЦИНСКОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПРОИСХОЖДЕНИЯ КРОВИ
ЛАБОРАТОРНЫМИ МЕТОДАМИ***Герасименко А. И., Герасименко К. А.*

Резюме. В статье приводится анализ арсенала существующих судебно-медицинских современных лабораторных методов исследования крови, для следственного процесса. В судебно-медицинской практике используются как классические, давно себя зарекомендовавшие, - например, цитологический, биохимические методы определения состава крови, гормонального состояния и ферментативной активности, так и разрабатываются новые методы, расширяющие диагностические возможности, особенно для решения актуального вопроса исследования крови - определения ее происхождения.

В работе определены перспективные методы исследования крови и ее происхождения в полученных образцах. Новыми и потенциально эффективными в этом плане могут быть кристаллографических метод исследования крови и метод количественного определения простагландина F2 α .

Ключевые слова: судебная медицина, лабораторные методы исследования, происхождение крови.

UDC 340.62:612.115-036.12-076

**Forensic Medical Definition
of the Blood Origin using Laboratory Methods***Gerasymenko O., Gerasymenko K.*

Abstract. *The purpose of the article is to examine the number of existing forensic medical modern laboratory methods for blood analyses, which are necessary for the investigatory process.*

Materials and methods. Prospective methods of blood research and its origin in the obtained samples were determined in the work. Laboratory blood test methods have always been of great importance for forensic medical examinations and for the investigative process as a whole, since they resolve a significant list of issues that arise during a pre-trial investigation. Forensic practice is used as a classic, for a long time already proved it. Among them are: cytological, biochemical methods of determining the composition of blood, hormonal state and enzyme activity, and new methods are being developed that expand diagnostic capabilities, especially for solving the current issue of blood research – its origin definition.

It should be noted that special significance concerns those laboratory methods which can determine the regional blood origin. The need to determine the regional origin of blood arises in law enforcement agencies in case of detecting traces resembling blood on a corpse, on a gun or on a scene of an event; in case of suspicion of infanticide, sexual offense, dismemberment of the corpse, etc.

Cytological examination can help to solve this problem with the aim of detection of various inclusions in blood traces. For example, in the blood from the nose and respiratory tract – detection of mucus and cells of single-layered multi-row flashing epithelium; in blood of gastric origin are cells of a single-layer cylindrical or prismatic epithelium; in the blood of the intestinal origin – cells of a single-layer cylindrical glandular epithelium and elements of feces.

Representatives of law enforcement agencies often have a question about the menstrual origin of detected traces of blood. Unfortunately, forensic medical practice does not have reliable methods for determining the menstrual origin of blood, so this area of expertise needs further development. Previous studies have found out that myometrium stimulates prostaglandins regulate menstrual cycle. Therefore, according to K. Varukha, the determination of prostaglandin F2 α in blood proved to be significant for this purpose. During the study, the author indicated that prostaglandin F2 α quantity in the menstrual blood of healthy and sick women was diagnostically higher than in capillary blood. Obtained result allows the use of prostaglandin F2 α as a blood marker of menstrual origin.

In addition, usage of various methods from such branches of science as physics and chemistry proved to be efficient in forensic medicine. One of such methods is crystallography, which is widely used in clinical practice. According to the data of crystallographic (tigraphic) studies of cadaveric blood on the first day after death, it was found out that there is an effect of the regional origin of blood on the morphology of crystals, because crystallograms derived from blood extracts from vessels, left ventricular cavity, right atrium and solid sinuses the brain was different. Therefore, the crystallographic method of determining the regional origin of blood can be quite accurate and promising in the future.

To sum up, as a result of current research it was found out that crystallographic method of blood test and the method of quantitative determination of prostaglandin F2 α are new and potentially effective in forensic medicine.

Keywords: forensic medicine, laboratory methods of research, determination of blood origin.

Стаття надійшла 25.09.2017 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs02.05.016

УДК 616.33-005:611.16:616.151.1:616.395-092.9

Гула В. І.

УЛЬТРАСТРУКТУРНІ ЗМІНИ СУДИН МІКРОЦИРКУЛЯТОРНОГО РУСЛА ШЛУНКА ЗА УМОВ КЛІТИННОЇ ДЕГІДРАТАЦІЇ ОРГАНІЗМУ

Сумський державний університет

viktoriya.gulaya1@gmail.com

Клітинне зневоднення моделювалося шляхом вживання у якості пиття лабораторними щурами 1,2% гіпертонічного розчину хлориду натрію та звичайного гранульованого комбікорму у якості їжі. Легкий ступінь клітинного зневоднення досягався на 10 добу, середній – на 20-ту, важкий – на 30 добу експерименту. Отримані дані свідчать про збільшення площі перерізу внутрішнього просвіту судин фундального відділу шлунка за мірою зростання ступеня важкості дегідратаційних порушень. На ультрамікроскопічному рівні виявлялися прояви деструктивно-дистрофічних процесів у ендотеліоцитах. Такі зміни відбувалися поряд із звуженням просвіту капіляру у результаті набряку відростків даних клітин. Виявлені ультраструктурні трансформації органел ендотеліальних клітин капілярів мікроциркуляторної сітки шлунка відображають порушення їх функціонального стану та обумовлюють посилення дистрофічних змін клітинного складу тканин шлунка з їх переходом у деструктивні.

Ключові слова: шлунок, мікроциркуляторне русло, клітинна дегідратація.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дана робота є складовою частиною науково-дослідної теми кафедри морфології Сумського державного університету «Закономірності вікових і конституціональних морфологічних перетворень внутрішніх органів і кісткової системи за умов впливу ендо- і екзогенних чинників і шляхи їх корекції» (№ державної реєстрації 0013U001347); та фрагментом НДР МОН України «Морфофункціональний моніторинг стану органів і систем організму за умов порушення гомеостазу» (№ державної реєстрації 0109U008714).

Вступ. Для розуміння та правильного трактування процесів та структурних змін у органах під впливом зовнішніх чинників виникає необхідність дослідження структурної організації та функціонального стану гемомікроциркуляції на рівні термінальних відділів кровеносного русла. Реологічні властивості крові та стан мікроциркуляції являються ланками забезпечення усіх метаболічних процесів організму [1, 2].

Судини мікроциркуляторного русла шлунка сприяють забезпеченню епітеліальних клітин та гландулоцитів власних шлункових залоз водою, електролітами та поживними речовинами. Збільшення секреції соляної кислоти пристінковими екзокриноцитами сприяє посиленню кровонаповнення судин слизової оболонки та притоку основних сполук для посилення секреції бікарбонатів [3]. Зниження рівня секреції соляної кислоти – навпаки – сприяє зменшенню кровонаповнення мікроциркуляторних судин та ослабляє захисні бар'єрні властивості шлункової стінки перед факторами агресії [4, 5]. На даний час існує велика кількість наукових робіт, присвячених вивченню структури та шляхів мікроциркуляції у різних органах та тканинах організму [6]. Але відсутня інформація щодо вивчення стану структурних компонентів гемомікроциркуляторного русла у тканинах стінки шлунка за умов дегідратаційних порушень організму.

Мета дослідження. Дослідити мікроскопічні, морфометричні та ультраструктурні зміни судин мікроциркуляторного русла фундального відділу шлунка за умов клітинної дегідратації організму.

Об'єкт і методи дослідження. Об'єктом дослідження слугували 36 лабораторних білих щурів-самців зрілого віку масою від 150 до 190 г. Догляд за тваринами здійснювався з дотриманням міжнародних біоетичних принципів Європейської конвенції "Про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментів та інших наукових цілей" (Страсбург, 1986) та "Загальних етичних принципів експериментів на тваринах", прийнятих Першим національним конгресом з біоетики (Київ, 2001). Дослідження схвалено комісією з біоетики медичного інституту Сумського державного університету.

Тварин поділили на контрольну та експериментальну серії по 3 групи щурів у кожній. Тварини I, II та III контрольних груп (по 6 щурів у кожній) під час проведення експерименту перебували на звичайному питному раціоні. IV, V, VI групи (по 6 тварин у кожній) експериментальної серії замість звичайної води для пиття отримували 1,2% гіпертонічний розчин хлориду натрію, у їжу тварини

вживали сухий гранульований комбікорм. Легкий ступінь клітинного зневоднення досягався на 10 добу, середній – на 20-ту, сублетальний ступінь клітинного зневоднення - на 30 добу експерименту. Експериментальні та контрольні тварини виводилися із дослідження відповідно до вказаних термінів. Під ефірним наркозом виконувалася декапітація та забір фундального відділу шлунка для дослідження. Виділення структурних компонентів органів проводили згідно з Міжнародною анатомічною та гістологічною номенклатурою. Фіксація тканин шлунка для виготовлення парафінових блоків була виконана за уніфікованими методиками. Структурні компоненти вивчалися на гістологічних зрізах, забарвлених метиленовим синім, гематоксилином і еозином, за Ван-Гізон та за Малорі.

Для дослідження ультраструктури тканин фундального відділу шлунка було взято шматочки органу розміром 1мм3. Підготовка зразків полягала у зануренні на 24 години у глутаральдегід за Карновським, після цього були витримані у 1%-вому тетроксиді осмію за Паладе протягом 1 години. Наступним кроком виконувалася дегідратація зразків у спиртах зростаючої концентрації та заливка у суміш епоксидних смол (епон-аралдиту). Полімеризація зразків тривала 36 годин при температурі 600С. Ультратонкі та напівтонкі зрізи були виконані на ультрамікромомі УМТП-4. Напівтонкі зрізи забарвлювали 1% метиленовим синім на 1% тетрабораті натрію. Ультратонкі зрізи були контрастували розчином уранілу ацетату і цитрату свинцю за Рейнольдсом. Оцінка за допомогою світлової мікроскопії та отримання електронних мікрофотографій здійснювалася за допомогою електронного мікроскопу EM-125 за зростаючої напруги 75 кВ та апаратно-програмного забезпечення, що складалося із світлового мікроскопу "Olympus" з фотографічною реєстрацією морфологічної картини відеокамерою Baumer/optronic. Тур: CX05c. Морфометричне дослідження проводилося за допомогою програмного забезпечення «Digimizer». Отримані результати були опрацьовані за допомогою пакета програм "AtteStat" для MS Excel. Достовірності розбіжності даних контролю та експерименту були обчислені з використанням t-критерію Стьюдента, котрий визначався за допомогою програмного ресурсу Graphpad, достовірною вважали різницю результатів при $p < 0,05$.

Морфометричний аналіз включав визначення показників площі перерізу внутрішнього просвіту артеріол та венул тканин фундального відділу шлунка на різних термінах дослідження впливу клітинної дегідратації організму.

Результати досліджень та їх обговорення. Кровоносні судини усіх структурних складових шлункової стінки за умов клітинної дегідратації

мають ознаки порушення гемодинаміки та реології у вигляді розповсюджених стазів. Крім того, венозні та артеріальні мікросудини власної пластинки слизової оболонки, підслизового прошарку та м'язової оболонки фундального відділу шлунка розширені та переповнені кров'ю (рис. 1). Стінки таких судин виглядають стоншеними.

Середня площа перерізу просвіту артеріол та венул на 10 добу експерименту клітинного зневоднення не має достовірних змін порівняно з показниками у групі інтактних тварин.

На 20 добу за умов клітинної дегідратації середнього ступеня тяжкості, показник середньої площі перерізу внутрішнього просвіту артеріол достовірно на 10,19% ($p < 0,0001$) перевищує аналогічний показник контрольної групи, а середня площа перерізу внутрішнього просвіту венул на 5,68% ($p < 0,0001$) більше відповідного показника контролю.

На 30 добу клітинного зневоднення організму, що відповідає сублетальній стадії дегідратації, середня площа перерізу просвіту артеріол достовірно на 14,31% ($p < 0,0001$) перевищує аналогічний показник контрольної групи, а середня площа перерізу просвіту венул на 7,82% ($p < 0,0001$) збільшується у порівнянні з відповідним показником у інтактних тварин.

Оскільки ультрамікроскопічна будова кровоносних капілярів забезпечує транскapілярний транспорт речовин та електролітів, то за станом ендотеліальних клітин мікроциркуляторного русла на субмікроскопічному рівні можна зробити висновки щодо активності даних процесів.

При ультрамікроскопічному дослідженні виявляються наступні зміни. Мікроциркуляторні кровоносні судини на 30 добу клітинної дегідратації заповнені еритроцитами з ознаками сладжу. Поряд із такими судинами виявляються гемокапіляри зі значним звуженням просвітів. Здебільшого ендотеліоцити мають ущільнену цитоплазму. Ядра великого

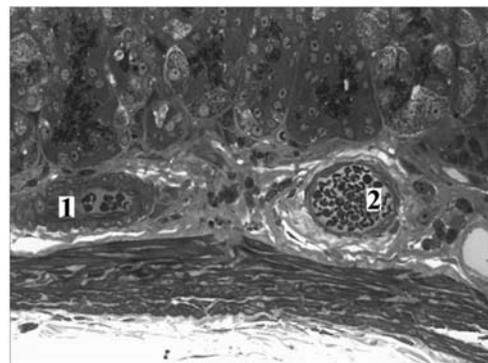


Рис. 1. Стінка фундального відділу шлунка щура. Клітинна дегідратація, 20 доба. Напівтонкий зріз. Забарвлення метиленовим синім. Збільшення x400. 1 – повнокрівна венула, 2 – повнокрівна артеріола

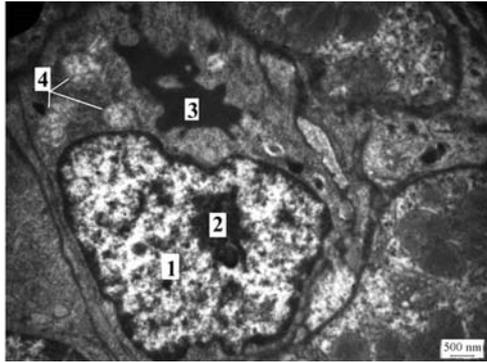


Рис. 2. Гемокапіляр, ендотеліоцит слизової оболонки фундального відділу шлунка. Клітинна дегідратація, 30 доба. Електронорама. 1 – ядро ендотеліоцита, 2 – ядерце, 3 – просвіт капіляра, 4– змінені мітохондрії

розміру неправильної форми, з переважанням еухроматину, містять велику кількість інвагінацій та ядерця типової структури. Мітохондрії (рис. 2) також мають ознаки дистрофічно-деструктивних змін, вони виглядають набряклими з просвітленим зернистим матриксом. Кількість крист має суттєве зменшення, до повної їх деструкції. Відмічається наявність ділянок лізису зовнішньої мембрани мітохондрій. Такі зміни даних органел свідчать про порушення або повне припинення окисно-відновних процесів у ендотеліоцитах. Структури комплексу Гольджі у типовому вигляді не визначаються. Цитоплазма ендотеліальних відростків майже не містить мікропіноцитозних міхурців. Гранулярний ендоплазматичний ретикулум також перебуває у стані важких деструктивних змін, його цистерни часто мають вигляд електронно-прозорих вакуолей, у деяких клітинах спостерігається фрагментація та ділянки лізису його структур. Поряд із даними змінами має місце зменшення кількості рибосом як на мембранах гранулярного ендоплазматичного ретикулуму, так і вільних рибосом та полісом у цитоплазмі клітин. Такі зміни є ознаками порушення білок-синтетичних процесів. Просвіт капілярів вузький, неправильної форми з електронно-щільним вмістом.

Такий вигляд просвіту обумовлений набряком цитоплазми ендотеліальних клітин та їх відростків. Дані зміни мають безпосередній вплив на швидкість кровотоку та переміщення речовин крізь стінку капілярів.

Описані вище трансформації ультраструктурної організації мітохондрій, гранулярного ендоплазматичного ретикулуму та цитоплазматичної мембрани ендотеліоцитів відображають порушення внутрішньоклітинних біоенергетичних механізмів, процесів синтезу білка та механізмів трансцелюлярного транспорту речовин та електролітів крізь капілярну стінку. Такі трансформації ендотеліоцитів можуть бути свідченням того, що відбувається зміна механічних властивостей і самих мікроциркуляторних капілярів.

Зменшення чисельності мікропіноцитозних міхурців у цитоплазмі відростків ендотеліальних клітин можна розглядати як непряму ознаку порушення трансцелюлярного транспорту речовин та електролітів за умов дегідратації.

Висновки. Мікроскопічні зміни судин мікроциркуляторного русла фундального відділу шлунка тварин за умов клітинної дегідратації організму мають однотипні зміни, котрі полягають у посиленні кровонаповнення, перерозтягненні стінок та ознак розповсюджених стазів. За даними морфометричного дослідження спостерігається поступове збільшення діаметру артеріол та венул до 30 доби експерименту з клітинним зневодненням.

За даними морфометричного дослідження виявляється поступове збільшення діаметру артеріол та венул до 30 доби експерименту клітинного зневоднення.

За результатами проведеного дослідження ультраструктурних змін клітин кровеносних капілярів шлунка можна зробити висновок, що важливим альтераційним фактором структурних компонентів шлункової стінки під впливом дегідратації є порушення кровопостачання та трофіки тканин.

Виявлені ультраструктурні трансформації органел ендотеліальних клітин капілярів мікроциркуляторної сітки шлунка можуть бути передумовою до посилення ішемічних змін та трофічних порушень glandулоцитів власних залоз шлунка за умов клітинної дегідратації, що обумовлює посилення дистрофічних змін клітинного складу тканин шлунка з їх переходом у деструктивні.

Перспективи подальших досліджень. Планується вивчення ультраструктурних змін судин мікроциркуляторного русла фундального відділу шлунка за умов загального та позаклітинного зневоднення організму.

References

1. Aruin LI, Kapuller LL, Isakov VA. *Morfologicheskaya diagnostika bolezney zheludka i kishchnika*. Moskva: Triada-Kh, 1998. 496 s. [Russian].
2. Bilash SM. Morfometrychna kharakterystyka stinky kardialnoho viddilu shlunku intaktnykh shchuriv, pry hostromu hastryti, vvedenni preparatu «Plateks-platsentarnyi» ta yikh poyednanoi diyi. *Svit medytsyny ta biolohiyi*. 2012; 3: 7-10. [Ukrainian].
3. Bilash SM. Strukturna perebudova elementiv hemomikrotsyrukulyatornoho rusla stinky vorotarnoho viddilu shlunka pry hostromu eksperymentalnomu hastryti, vvedenni preparatu «Plateks-platsentarnyi» ta yikh sumisniy diyi. *Klinichna anatomiya ta operatyvna khirurgiya*. 2012; 12 (1): 44-6. [Ukrainian].

4. Volkova SA, Borovkov NN. *Osnovy klinicheskoy gematologii: uchebnoe posobie*. N Novgorod: Izdatelstvo Nizhegorodskoy gos. meditsinskoy akademii, 2013. 400 s. [Russian].
5. Barinov EF, Sulaeva ON, Korria Leon IR, ta in. Zonalnaya kharakteristika mikrotsirkulyatornogo rusla slizistoy obolochki zheludka pri yazvennom krvotochenii. *Ukrayinskiy morfologichniy almanakh*. 2008; 6 (1): 50-1. [Russian].
6. Shepitko KV. Reaktsiya hemomikrotsyrkulyatornogo rusla slyzovoi obolonky porozhnoi kyshky pry transplantatsiyi kriokonservovanoi platsenty na tli hostroho aseptychnoho zapalennya u shchuriv. *Visnyk problem biolohiyi i medyt-synu*. 2015; 2 (121): 255-60. [Ukrainian].

УДК 616.33-005:611.16:616.151.1:616.395-092.9

УЛЬТРАСТРУКТУРНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ СОСУДОВ МИКРОЦИРКУЛЯТОРНОГО РУСЛА ЖЕЛУДКА В УСЛОВИЯХ КЛЕТОЧНОЙ ДЕГИДРАТАЦИИ

Гулая В. И.

Резюме. Клеточное обезвоживание моделировалось путем употребления лабораторными крысами в качестве питья 1,2% гипертонического раствора хлорида натрия и обычного гранулированного комбикорма в качестве пищи. Легкая степень клеточного обезвоживания достигалась на 10 сутки, средняя – на 20, тяжелая – на 30 сутки эксперимента. Полученные данные говорят об увеличении площади сечения внутреннего просвета сосудов фундального отдела желудка по мере роста степени тяжести дегидратационных нарушений. На ультрамикроскопическом уровне присутствовали проявления деструктивно-дистрофических процессов в эндотелиальных клетках. Такие изменения происходили рядом с сужением просвета капилляра в результате отека отростков данных клеток. Выявленные ультраструктурные трансформации органелл эндотелиальных клеток капилляров микроциркуляторной сети желудка отражают нарушения их функционального состояния и обуславливают усиление дистрофических изменений клеточного состава тканей желудка с их переходом в деструктивные.

Ключевые слова: желудок, микроциркуляторное русло, клеточная дегидратация.

UDC 616.33-005:611.16:616.151.1:616.395-092.9

Ultrastructural Changes of the Stomach's Microcirculatory Network under the Influence of Intracellular Dehydration

Hula V. I.

Abstract. *The purpose of the research* is to reveal microscopic, morphometric and ultrastructural changes in the vessels of the microcirculatory network of the fundal part of stomach under the influence of intracellular dehydration.

Materials and methods. To simulate the intracellular dehydration, laboratory rats were provided with 1.2% sodium chloride solution as a drink and they were fed with conventional granulated food. Mild degree of cellular dehydration was achieved on the 10th day, an average degree – on 20th day, and a heavy degree of dehydration – on 30rd day of the experiment. Structural components were studied on histological sections stained with hematoxylin and eosin, Van-Hyson, and Malory. Semi-thin sections were stained with 1% methylene blue per 1% sodium tetraborate. Ultra-thin sections were contrasted with a solution of uranyl acetate and lead citrate according to Reynolds.

Results. It was revealed that on the 10th day of the experiment the average area of the internal lumen cross-section of the arterioles and venules had no significant changes in comparison with the similar indices in the group of intact animals; on the 20th day this index exceeded the control on 10.19% ($p < 0, 0001$) in arterioles, and on 5.68% ($p < 0.0001$) in venules. On the 30-th day of cellular dehydration, the average area of the arteriolar lumen cross-section significantly exceeded the corresponding indicator of control rats on 14.31% ($p < 0.0001$), the same indicator for venules increased to 7.82% ($p < 0.0001$). At the ultramicroscopic level it was detected: the seal of cytoplasm, mitochondrial swelling and disruption of cristae structures, fragmentation areas and lysis of granular endoplasmic reticulum structures, reducing of ribosomes number on its membrane surface. Such changes occurred next to the narrowing of the lumen of the capillary as a result of edema of the endotheliocytes processes.

Conclusions. The obtained results show an increase in cross-sectional area of the internal lumen of blood vessels with increasing the severity level of dehydration. The revealed ultrastructural transformations of the organelles of endothelial cells of the microcirculatory network capillaries of the stomach show a violation of their functional state and cause an increase in dystrophic changes in the cellular composition of the stomach tissues with their transition to destructive.

Keywords: stomach, microcirculatory network, intracellular dehydration.

Стаття надійшла 18.09.2017 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs02.05.020
УДК 611.843+616-08-07+611.08

Довга Н. З.

УЛЬТРАСТРУКТУРНІ ЗМІНИ В СІТКІВЦІ ОКА ПРИ КОРЕКЦІЇ ПАКЛІТАКСЕЛ-ІНДУКОВАНОЇ РЕТИНОТОКСИЧНОСТІ АНТИОКСИДАНТНИМ ПРЕПАРАТОМ

ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет»

serg_shklyar@ukr.net

В експерименті 80 білим щурам внутрішньоочеревинно вводили паклітаксел (Actavis, Румунія) у дозі 2 мг/кг маси тіла через одну добу 4 рази, сумарна доза – 8 мг/кг, після чого 48 тваринам вводили внутрішньоочеревинно 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинат (армадін) у дозі 10 мг/кг (у контролі 32 щура отримували внутрішньоочеревинно воду для ін'єкцій). Встановлено, що позитивний вплив армадіну на сітківку при паклітаксел-індукованій ретинопатії проявляється з 7-14-ї доби активацією пігментоцитів, чіткими обрисами перетинчастих дисків паличок і колбочок; збільшенням об'єму перикаріонів нейронів, мітохондрії мають добре виражені мембрани і гребінці; синаптичні контакти між нейронами та їхніми відростками в зовнішньому сітчастому шарі (сферулі) чітко окреслені. У капілярах сітківки в цитоплазмі ендотеліоцитів уздовж люменальної плазмалеми зосереджуються мікропіноцитозні пухирці. На 21–27-у добу нормалізується стан базального комплексу, двополосних і гангліонарних нейронів, структур внутрішнього сітчастого і шару нервових волокон. Від 60-ї доби починають проявлятися ознаки недостатності впливу армадіну. На 90–120-у доби триває дестабілізація мембран дисків зовнішніх сегментів фоторецепторних клітин, у мітохондріях виявляються порушення внутрішньої мітохондріальної мембрани; активується діяльність променевиких гліоцитів.

Ключові слова: паклітаксел, ретинопатія, армадін.

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

Вступ. Паклітаксел – препарат групи таксанів сьогодні широко використовується в схемах антиб-

ластомного лікування з високим коефіцієнтом впливу на пухлини різних органів і систем. Водночас спостерігаються побічні реакції на паклітаксел, у тому числі, й порушення зору [9, 15, 5]. На думку дослідників, у патогенезі порушень зору відіграють роль кілька факторів, серед яких структурні зміни пігментного епітелію, що призводить до порушень його взаємодії з фоторецепторним шаром сітківки, загибеллю паличок і колбочок шляхом апоптозу й некрозу [10, 4]. Ці процеси відбуваються на тлі окислювальних ушкоджень, тісно пов'язаних із мітохондріальною дисфункцією клітин [14, 7, 12, 6]. Зроблено висновок про можливий напрямок лікування чи корекції таких станів антиоксидантами, але на доказ цього проведена обмежена кількість досліджень із вивченням нейропротекторної дії антиоксидантів [2, 13, 11].

Мета дослідження – вивчити ультраструктурні зміни в сітківці ока при корекції паклітаксел-індукованої ретинотоксичності 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинатом (армадіном) в експерименті.

Матеріал і методи дослідження. В експерименті 80 рандомбредним білим щурам масою 150-200 г внутрішньоочеревинно вводили паклітаксел (Actavis, Румунія) у дозі 2 мг/кг маси тіла через одну добу 4 рази, сумарна доза – 8 мг/кг за методом R.S. Polomano et al. [1], після чого тварин рандомізували на I (48 тварин) і II (32 тварин) дослідні групи. У I дослідній групі тваринам вводили внутрішньоочеревинно 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинат (Армадін, виробництво ТОВ Науково-виробнича фірма "Мікрохім", Україна) у дозі 10 мг/кг в 0,5 мл води для ін'єкцій. У II групі (контроль) тварини отримували внутрішньоочеревинно воду для ін'єкцій еквівалентного об'єму. Армадін – 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинат – мембранопротектор, антиоксидант, належить до засобів, що впливають на нервову систему. Матеріал для дослідження забирали через 1, 7, 15, 21, 27, 60, 90 і 120 діб після останнього введення препарату.

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). На кінець досліду тварин виводили з експерименту передозуванням ефірного наркозу, забирали шматочки сітківки для електронномікроскопічного дослідження, обробляли їх згідно загальноприйнятих методів із наступним вивченням в електронному мікроскопі ПЭМ-125К при прискорюючій напрузі 75 кВ із наступним фотографуванням при збільшенні від 4000 до 22000 разів.

Результати дослідження та їх обговорення.

Через одну добу після останнього введення арматину у шарі паличок і колбочок палички мають неоднакову товщину зі звуженнями і розширеннями по довжині (рис. 1).

Виявляються дистрофічні, а подекуди й деструктивні зміни у внутрішньому сегменті паличок, зв'язувальна війка часто зруйнована. Спостерігається набряк, деформація зовнішніх сегментів, дезорганізація перетинчастих дисків паличок, їхня вакуолізація. Перетинки дисків нечітко окреслені. Міжсегментні простори нерівномірно розширені. Між дисками зруйнованих зовнішніх сегментів визначаються поодинокі і групи меланосом. У зовнішньому ядерному шарі в перикаріонах фоторецепторних клітин нейроплазма набрякла, органели ідентифікуються з трудом. У зовнішньому сітчастому шарі спостерігаються відростки фоторецепторних і двополюсних клітин різних розмірів і починають більш чіткіше виокремлюватися аксолема і нейронема дендритів, а подекуди і компоненти сферул – ділянок синаптичних контактів паличок із горизонтальними і двополюсними нейронами. У двополюсних нейронах внутрішнього ядерного шару в

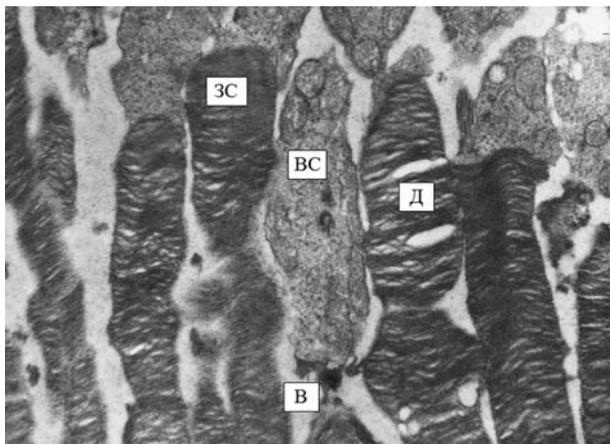


Рис. 1. Деформація, неоднакова товщина зовнішніх (ЗС) і внутрішніх сегментів (ВС) фоторецепторних клітин, вакуолізація дисків (Д) паличок, деструкція зв'язувальної війки (В). Термін досліду – 1 доба. Електронна мікрофотографія. Зб.: x6000

нейроплазмі мітохондрії мають укорочені гребінці, трапляються вакуолі і розширені цистерни гладкої ендоплазматичної сітки. Гангліонарні нейрони знаходяться в різному морфо-функціональному стані, переважно в стану набряку нейроплазми, яка являє собою вузький обідок навколо ядра. У капілярах внутрішнього судинного сплетення сітківки просвіт вузький, часто заповнений еритроцитами; ендотеліальне вистелення тонке, базальна мембрана не розширена.

На 7–15-у доби після припинення введення арматину активуються пігментоцити пігментного шару: вони містять численні меланосоми, їхні апікальні відростки виглядають коротшими, ніж у контролі. Водночас їх стало менше біля зовнішніх сегментів фоторецепторних клітин. Перетинчасті диски паличок мають чіткі обриси, великі вакуолі тут не спостерігаються. Міждискові простори розширені в зовнішніх сегментах, які локалізуються біля відростків пігментоцитів, глибше і ближче до зовнішнього ядерного шару вони звужуються. У перикаріонах фоторецепторних клітин об'єм нейроплазми збільшується, мітохондрії мають негусті гребінці і збережену внутрішню і зовнішню мітохондріальні мембрани. Сфери збільшуються і в кількості, і в розмірах, містять мітохондрії і мають чітко окреслену плазмолему. Частіше спостерігаємо синаптичні контакти між нейронами та їхніми відростками в зовнішньому сітчастому шарі. У двополюсних нейронах ядра окреслені чітко. В їхній цитоплазмі ідентифікуються мітохондрії, які локалізуються групами, цистерни гранулярної ендоплазматичної сітки, вільні рибосоми і полісоми. У капілярах внутрішнього судинного сплетення сітківки відмічається розширення їхнього просвіту, де вільно розташовуються еритроцити. У цитоплазмі ендотеліоцитів біля люменальної плазмолемі зосереджуються мікропіноцитозні пухирці, що свідчить за спрямоване переміщення речовин із просвіту капіляра в напрямку базальної плазмолемі.

На 21–27-у добу поліпшується стан капілярів судинно-капілярної пластинки (рис. 2). Складові мембрани Бруха стають тоншими, нормалізується товщина їхньої базальної мембрани.

Інвагінації базальної плазмолемі пігментоцитів стали глибшими, а відростки апікальної – коротшими. В їхній цитоплазмі розрізняємо мітохондрії, комплекс Гольджі, цистерни гранулярної ендоплазматичної сітки і зменшення кількості меланосом, які локалізуються саме в апікальному полюсі біля зовнішніх сегментів паличок і колбочок. Останні розміщуються впорядковано, мають чіткі контури їхньої зовнішньої плазмолемі і перетинчастих дисків. Вакуолі трапляються рідко і мають вигляд розширення порожнин дисків.

Ядра фоторецепторних нейронів не виявляють відхилень від норми. У зовнішньому сітчастому шарі ідентифікуються їхні відростки і відростки двополюсних нейронів із чіткими мембранами. Спостерігаються сферули, які тісно прилягають до плазмалеми горизонтальних нейронів, утворюючи з ними численні синаптичні контакти, мають різні розміри і містять мітохондрії. Між ними локалізуються ділянки променевого гліоцитів із мітохондріями нормальної будови, за винятком окремих із них, які мають укорочені кристи і набряклий матрикс. Ультраматроскопічна будова двополюсних і гангліонарних нейронів, структур внутрішнього сітчастого і шару нервових волокон нормалізувалася.

У 60-добовий термін досліду в ультраматроскопічній картині сітківки відбулися наступні зміни. Так, в основному комплексі (мембрані Бруха), волокнисті шари розширилися, еластичний шар став переривистим. Основна пластинка капілярів і пігментного епітелію розпушена. Інвагінації плазмалеми на базальному полюсі пігментоцитів поглибилися. Тут же локалізуються численні мітохондрії з густими і щільно упакованими гребінцями. Ближче до апікального полюсу з'явилось багато меланосом. Апікальна плазмалема виявляє довгі відростки, спрямовані до зовнішніх сегментів паличок і колбочок. Саме в цих ділянках фіксуються меланосоми. Зовнішні сегменти фоторецепторних клітин мають неоднакову товщину – їхні звуження перемежуються з розширеннями. Збільшилися міжсегментні простори. Перетинчасті диски набувають розширень, аж до вакуоль різних розмірів.

Перикаріони фоторецепторних клітин містять невелику кількість органел. У зовнішньому сітчастому шарі синаптичні контакти стали менш виразними, ніж у попередній термін досліду. Це проявля-

ється зменшенням площі аксонних закінчень паличок і колбочок і дендритних – двополюсних нейронів. Капіляри зовнішнього капілярного сплетення сітківки (між зовнішнім ядерним і внутрішнім ядерним шарами демонструють розширений просвіт. В ендотеліоцитах їхньої стінки цитоплазма стоншена. У внутрішньому сітчастому шарі поперечні перерізи відростків нейронів суміжних шарів деформуються, їхні мембрани не виявляють чіткості. Нейрони гангліонарного шару представлені в цей термін "світлими" і "темними". "Світлі" нейрони мають великі ядра, набрякту нейроплазму, в якій набухлі мітохондрії невеликих розмірів. "Темні" нейрони володіють ущільненою цитоплазмою, мітохондріями з достатньо довгими гребенями, цистернами гранулярної та агранулярної ендоплазматичної сітки, вільними рибосомами і полісомами.

Через 90 діб після останнього введення арматину пігментоцити мають видовжені ядра з грубою периферійною конденсацією хроматину (рис. 3).

В їхній цитоплазмі виявляються набряклі мітохондрії, комплекс Гольджі має розширені мішечки і каналці. Біля них часто спостерігаються меланосоми на різних ступенях розвитку, вміст яких дрібногранулярний, забарвлення від світлосірого до чорного. З'являються автофагічні фігури. Інвагінації цитолемі базального полюсу неглибокі. Базальна мембрана пігментного епітелію розпушена.

Триває деформація зовнішніх сегментів паличок і колбочок. При наближенні зовнішнього сегмента до пігментоцита меланосоми переміщуються в відростки його апікальної плазмалеми і руйнують наближені до них перетинчасті диски. Мембрани дисків контуруються нечітко. У зовнішньому ядерному шарі привертає увагу зменшення об'єму перикаріонів фоторецепторних нейронів, водночас із

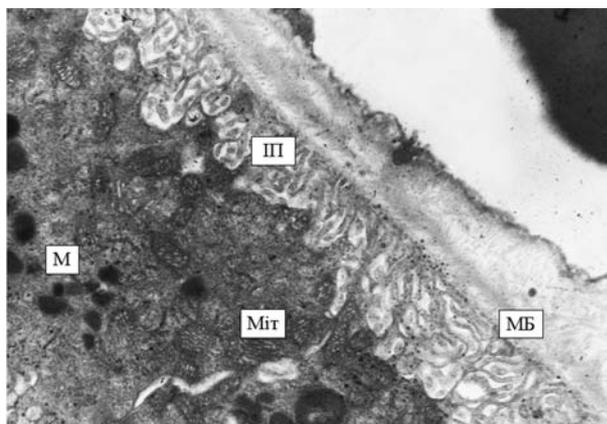


Рис. 2. Нормалізація товщини мембрани Бруха (МБ), глибокі інвагінації базальної плазмалеми пігментоцитів (ІП), їхні меланосоми (М), мітохондрії (Міт). Термін досліду – 27 діб. Електронна мікрофотографія. Зб.: x6000

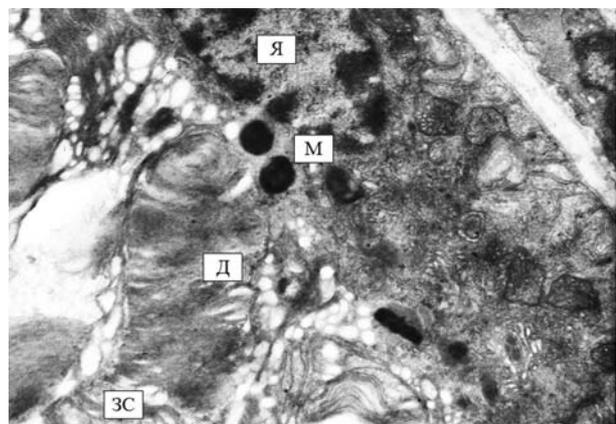


Рис. 3. Ядро (Я) пігментоцита, набряклі мітохондрії, меланосоми (М), деформація зовнішніх сегментів (ЗС) паличок, деструкція перетинчастих дисків (Д). Термін досліду – 90 діб. Електронна мікрофотографія. Зб.: 12000

поглибленням у них дистрофічних процесів. У зовнішньому сітчастому шарі контактуючі з ними дендрити двополюсних нейронів набрякли, деформовані. Синаптичні контакти мають розмиті пре- і постсинаптичні мембрани. Цитоплазма двополюсних нейронів набрякла, вони тісно прилягають один до одного. У капілярах внутрішнього капілярного сплетення спостерігається значне нерівномірне потовщення базальної мембрани, в розщепленні якої перебувають перичити на достатньо великій ділянці по периметру капіляра. В ендотеліоцитах на люменальній поверхні спостерігаються відростки парусоподібної форми.

У наступному терміні досліду (120 діб) триває дестабілізація ультрамікроскопічної будови компонентів сітківки. У базальному комплексі (мембрани Бруха) основна пластинка капіляра тонка, переривиста, зовнішній і внутрішній волокнисті шари розширені і розпушені, еластичний шар тонкий. базальна мембрана пігментного епітелію рівномірна за товщиною. Інвагінації базальної плазмолемі пігментоцита неширокі. Ядро пігментоцита округле з пмірною периферійною конденсацією хроматину. У цитоплазмі спостерігаються мітохондрії, численні меланосоми й автофагосоми. Мішечки і пухирці комплексу Гольджі розширені. Відростки апікальної плазмолемі довгі, тонкі, наближені до зовнішніх сегментів паличок і колбочок. Між ними часто і густо локалізуються меланосоми. Відростки охоплюють частини зовнішніх сегментів з усіх боків. Перетинчасті диски не мають чіткості контурів їхніх мембран, часто перебувають у стані деструкції з утворенням фагосом. Цитоплазма перикаріонів фоторецепторних нейронів (зовнішній ядерний шар) набрякла. У зовнішньому сітчастому шарі відростки нейронів на поперечному зрізі виявляють ознаки набряку, мітохондрії аксонів деформовані, набрякли та, переважно, із короткими гребінцями, зовнішня мітохондріальна мембрана збережена. Двополюсні нейрони зменшені в розмірах, щільно прилягають один до одного. Характерним для цього терміну досліду є наявність численних відростків променевих гліоцитів в усіх шарах сітківки. Розгалуження відростків променевих гліоцитів у цей термін підкреслює їхнє значення для підтримки ретинальних нейронів, коли виникає потреба в забезпеченні їхньої трофіки та антиоксидантної дії на фоторецептори і регуляції гемато-енцефалічного

бар'єру сітківки [8]. Досить часто спостерігаються капіляри як у зовнішньому, так і у внутрішньому капілярному сплетенні сітківки.

Висновки

1. Встановлено позитивний вплив армадіну на сітківку при паклітаксел-індукованій ретинопатії, що проявляється з 7–14-ї доби активацією пігментоцитів, чіткими обрисами перетинчастих дисків паличок і колбочок, зменшенням кількості внутрішньодискових вакуоль; збільшенням об'єму перикаріонів нейронів, мітохондрії мають добре виражені мембрани і гребінці; синаптичні контакти між нейронами та їхніми відростками в зовнішньому сітчастому шарі (сферули) чітко окреслені. У капілярах сітківки в цитоплазмі ендотеліоцитів біля люменальної плазмолемі зосереджуються мікропіноцитозні пухирці.
2. На 21–27-у добу поліпшується стан капілярів судинно-капілярної пластинки. Складові мембрани Бруха стають тоншими, нормалізується товщина їхньої базальної мембрани. У цитоплазмі ендотеліоцитів спостерігається мікропіноцитоз. будова двополюсних і гангліонарних нейронів, структур внутрішнього сітчастого і шару нервових волокон нормалізується.
3. Від 60-ї доби починають проявлятися ознаки недостатності впливу армадіну: розпушуються базальні мембрани капілярів й епітелію, деформуються зовнішні сегменти фоторецепторних клітин, збільшуються міжсегментні простори, утворюються вакуолі в перетинчастих дисках, у нейроплазмі нейронів з'являються ознаки набряку.
4. На 90–120-у доби триває дестабілізація мембран зовнішніх дисків фоторецепторних клітин, у мітохондріях виявляються порушення внутрішньої мітохондріальної мембрани, активується діяльність променевих гліоцитів. Отримані нами результати підтверджують думку про те, що армадін (синонім мексидол) протягом одного місяця після останнього його введення чинить позитивний вплив на мембранні структури нейронів та сприяє збереженню гангліонарних клітин сітківки при паклітаксел-індукованій ретинопатії. Починаючи з 90-ї доби, дія армадіну слабшає і нейрони набувають дистрофічних змін.

Перспективи подальших досліджень. Використання антиоксидантного лікарського засобу (армадіну) у схемах хіміотерапії з використанням паклітакселу може сприяти збереженню морфологічних структур і функції сітківки, що потребує подальших клінічних досліджень.

References

1. Polomano RC, Mannes FJ, Clark US, Bennett GJ. A painful peripheral neuropathy in the rat produced by the chemotherapeutic drug, Paclitaxel. *Pain*. 2001; 94 (3): 293-304.
2. O'Driscoll C, Doonan E, Sanvicens N, Messeguer A, Cotter TG. A novel free radical scavenger rescues retinal cells in vivo. *Exp Eye Res*. 2011; 93 (1): 65-74. DOI: 10.1016/j.exer.2011.04.007.
3. Tezcan Y, Surmeli M, Tastekin D, et al. Bilateral Cystoid Macular Edema Secondary to Paclitaxel Treatment. *Arch Iran Med*. 2015; 18 (9): 606-7.

4. Bonilha VL. Age and disease-related structural changes in the retinal pigment epithelium. *Clin Ophthalmol.* 2008; 2 (2): 413-24.
5. Tanaka Y, Bando H, Hara H, Ito Y, Okamoto Y. Cystoid macular edema induced by nab-paclitaxel. *Breast Cancer.* 2015; 22 (3): 324-6. DOI: 10.1007/s12282-012-0373-y.
6. Duggett NA, Griffiths LA, Flatters SJL. Paclitaxel-induced painful neuropathy is associated with changes in mitochondrial bioenergetics, glycolysis, and an energy deficit in dorsal root ganglia neurons. *Pain.* 2017; 158 (8): 1499-508. DOI: 10.1097/j.pain.0000000000000939.
7. Flatters SJ. The contribution of mitochondria to sensory processing and pain. *Prog Mol Biol Transl Sci.* 2015; 131: 119-46. DOI: 10.1016/bs.pmbts.2014.12.004.
8. Vecino E, Rodriguez FD, Ruzafa N, Pereiro X, Sharma SC. Glia-neuron interactions in the mammalian retina. *Prog Retin Eye Res.* 2016; 51: 1-40. DOI: 10.1016/j.preteyeres.2015.06.003.
9. Kuznetcova TI, Cech P, Herbort CP. The mystery of angiographically silent macular oedema due to taxanes. *Int Ophthalmol.* 2012; 32 (3): 299-304. DOI: 10.1007/s10792-012-9558-9.
10. Mecklenburg L, Schraermeyer U. An overview on the toxic morphological changes in the retinal pigment epithelium after systemic compound administration. *Toxicol Pathol.* 2007; 35 (2): 252-67. DOI: 10.1080/01926230601178199.
11. McCormick B, Lowes DA, Colvin L, Torsney C, Galley HF. MitoVitE, a mitochondria-targeted antioxidant, limits paclitaxel-induced oxidative stress and mitochondrial damage in vitro, and paclitaxel-induced mechanical hypersensitivity in a rat pain model. *Br J Anaesth.* 2016; 117 (5): 659-66. DOI: 10.1093/bja/aew309.
12. Duggett NA, Griffiths LA, McKenna OE, de Santis V, Yongsanguanchai N, Mokori EB, Flatters SJL. Oxidative stress in the development, maintenance and resolution of paclitaxel-induced painful neuropathy. *Neuroscience.* 2016; 333: 13-26. doi: 10.1016/j.neuroscience.2016.06.050.
13. Peng CX, Li GL. Current opinions about using of medication intervention as neuroprotective therapy for degenerative ocular fundus diseases. *Zhonghua Yan Ke Za Zhi.* 2012; 48 (10): 943-7.
14. Rojas JC, Gonzalez-Lima F. Mitochondrial optic neuropathy: In vivo model of neurodegeneration and neuroprotective strategies. *Eye Brain.* 2010; 2: 21-37. DOI: 10.2147/EB.S9363.
15. Noguchi Y, Nishimura R, Kawara H, et al. Survey of current status of adverse ocular reactions to paclitaxel and a retrospective analysis for aiding in early detection of adverse reactions. *Gan To Kagaku Ryoho.* 2013; 40 (6): 819-22.

УДК 611.843+616-08-07+611.08

**УЛЬТРАСТРУКТУРНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ В СЕТЧАТКЕ ГЛАЗА
ПРИ КОРРЕКЦИИ ПАКЛИТАКСЕЛ-ИНДУЦИРОВАННОЙ
РЕТИНОТОКСИЧНОСТИ АНТИОКСИДАНТНЫМ ПРЕПАРАТОМ**

Довга Н. З.

Резюме. В эксперименте 80 белым крысам внутрибрюшинно вводили паклитаксел (Actavis, Румыния) в дозе 2 мг/кг массы тела через одни сутки 4 раза, суммарная доза – 8 мг/кг, после чего 48 животным вводили внутрибрюшинно армадин (2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцинат в дозе 10 мг/кг, 32 крысы (контроль) получали внутрибрюшинно воду для инъекций. Установлено, что положительное влияние армадина на сетчатку при паклитаксел-индуцированной ретинопатии проявляется с 7–14 сут активацией пигментоцитов, четкими контурами мембранных дисков палочек и колбочек; увеличением объема перикарионов нейронов, митохондрии имеют хорошо выраженные мембраны и гребешки; синаптические контакты между нейронами и их отростками в наружном сетчатом слое (сферулы) четко очерчены. В капиллярах сетчатки в цитоплазме эндотелиоцитов вдоль люменальной плазмалеммы сосредотачиваются микропиноцитозные везикулы. На 21–27 сут нормализуется состояние базального комплекса, двухплюсовых и ганглионарных нейронов, структур внутреннего сетчатого и слоя нервных волокон. От 60 сут начинают проявляться признаки недостаточности влияния армадина. На 90–120 сут происходит дестабилизация мембран дисков наружных сегментов фоторецепторных клеток, в митохондриях выявляются нарушения внутренней митохондриальной мембраны; активизируется деятельность лучевых глиоцитов.

Ключевые слова: паклитаксел, ретинопатия, армадин.

UDC 611.843+616-08-07+611.08

**Ultrastructural Changes in the Retina during the Process
of Paclitaxel-Induced Retinotoxicity Correction using Antioxidant Drug**

Dovga N.

Abstract. Paclitaxel is widely used in the antineoplastic treatment schemes, although with side effects observed. Last ones can include vision defects, whose pathogenesis is determined by a few factors: the structural changes of the pigmental epithelium; the rods and cones termination, oxidation caused damage, mitochondrial dysfunction. From our point of view, such states' treatment or correction can be conducted by means of antioxidants. The

purpose of the research is to study the ultrastructural changes in the retina during the Paclitaxel-induced retinotoxicity correction using Armadin.

Materials and methods. 80 white rats received intraperitoneal injections of Paclitaxel (Actavis, Romania) dosed 2 mg/kg of body weight, 4 times every 24 hours were examined. The total dosage equaled 8 mg/kg. 48 animals were injected with Armadin at the dosage of 10 mg/kg of body weight (the control group of 32 animals received intraperitoneal injections of water). Pieces of retina were taken to be studied using the electronic microscope.

Results. One day after the last Armadin injection the rods and cones layer showed the unequal thickness of rods as well as dystrophic and destructive changes in the inner segment of rods; the connecting cilium was often destroyed. We could observe swelling, outer segments deformation, disorganization of the membranous discs of rods and their vacuolization. Between the outer segment discs separate melanosomes and their groups could be defined. In the neuron perikaryons the neuroplasm was swollen, the organelles were hard to recognize, the processes of photoreceptor and bipolar cells were of different sizes, and the components of the spherule became more recognizable. In bipolar neurons the neuroplasm contained mitochondria with shortened cristae; there were vacuoles and enlarged cisternae of the smooth endoplasmic reticulum. In the ganglion neurons the neuroplasm was swollen. In the retina capillaries the endothelial layer was thin.

On the 7th and 15th days the pigment cells became active; they contained numerous melanosomes, their apical processes have become shorter than those in the control group. The membranous discs of the rods had outstanding contours, there were no big vacuoles. The neuroplasm volume in the perikaryons of photoreceptor cells increased, the mitochondria have well distinguished membranes and cristae. The plasma membrane of the spherules was also distinct. In the cytoplasm of bipolar neurons all organelles were easily identified. In the endothelial cells' cytoplasm capillaries micropinocytotic vesicles were concentrated along the luminal plasma membrane.

On the 21st and 27th days the basal complex state improved. The invaginations of the basal plasma membrane of pigment cells became deeper, and the processes of the apical membrane became shorter, the melanosomes became less numerous. The vacuoles were rare to see, and the cavities of the discs were enlarged. The neuron nuclei were within the frames of norm. The spherules contained mitochondria and were tightly placed alongside the plasma membrane of the horizontal neurons and created numerous synaptic contacts with them. Between the spherules and the horizontal neurons areas of radial glial cells were located. The ultramicroscopic structure of bipolar and ganglion neurons as well as the structures of inner plexiform and neuron fiber layers have been normalized.

Within a 60 day term the main plate of capillaries and pigmental epithelium in the main complex (Bruch's membrane) were expanded. The invaginations of plasma membrane have been deepened; there were lots of mitochondria with thick and tightly packed cristae. Approaching the apical pole we could observe a lot of melanosomes and long processes. The outer segments of photoreceptor cells had the uneven width and contained vacuoles, the intersegmental spaces have been expanded. The synaptic contacts of neurons were less distinct comparing to the previous period. In the endothelial cells of the retina capillaries the cytoplasm was thinned. The neuron processes were deformed and their membranes were not very distinct.

In 90 days the pigment cells contained swollen mitochondria in their cytoplasm; Golgi bodies had enlarged vesicles and tubules, the melanosomes were on different stages of development, autophagic vesicles appeared, too. The outer segments of rods and cones continued being deformed. Melanosomes destroyed the nearby membranous discs. The neuron dendrites were swollen and deformed. The synaptic contacts had ambiguous pre- and postsynaptic membranes. The capillaries were characterized by the uneven thickening of the basal membrane. The endothelial cells on the luminal surface acquired sail-shaped processes.

In the next period of the experiment (120 days) the ultramicroscopic structure of retina components continued deforming.

Conclusions. It has been found out, that the positive effect of Armadin in Paclitaxel-induced retinopathy manifested itself since the 7th-15th day through the activation of pigment cells, the distinct contours of membranous discs in rods and cones; the increased volume of neuron perikaryons; mitochondria had well-distinctive membranes and cristae; the synaptic contacts between the neurons and their processes in the outer plexiform layer (spherules) were well outlined. In the retina capillaries in the cytoplasm of endothelial cells, along the luminal plasma membrane micropinocytotic vesicles were concentrated. On the 21st-27th day the state of the basal complex, of bipolar and ganglion neurons, of inner plexiform and neuron fiber layers improved. Starting from the 60th day the first signs of Armadin lack appeared. On the 90th-120th day the destabilization of cell membranes kept developing, the mitochondria manifested the inner membrane damages; the radial glial cells became more active.

Keywords: Paclitaxel, retinopathy, Armadin.

Стаття надійшла 24.09.2017 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs02.05.026
УДК 611.77.018.1-02:159.944.4

Завгородняя М. И.¹, Смагин В. В.¹, Макеева Л. В.¹, Алиева Е. Г.¹, Сулаева О. Н.²

СТРУКТУРНАЯ ПЕРЕСТРОЙКА КОЖИ КРЫС ПОД ВЛИЯНИЕМ ХРОНИЧЕСКОГО СОЦИАЛЬНОГО СТРЕССА

¹ Запорожский государственный медицинский университет

² Украинский научно-практический центр эндокринной хирургии,
трансплантации эндокринных органов и тканей МЗ Украины, Киев

zavgorodn.al@gmail.com

Известно, что стресс является фактором риска развития разных вариантов кожной патологии и ведет к нарушению репарации кожи. Целью данной работы стала оценка морфологических изменений в коже при хроническом социальном стрессе. Исследование выполнено на 20 крысах-самцах: 1-я группа - контроль (n=10), животным 2-й группы моделировали хронический социальный стресс (n=10). Морфологическое исследование кожи выявило комплексное изменение структуры кожи, включая снижение толщины эпидермиса, нарушение процессов кератинизации, сглаженность эпидермо-дермальной границы, изменение сосудов с формированием слабой периваскулярной и диффузной инфильтрации дермы, индукцией катаген и ограничением фазы роста волосяных фолликулов. Таким образом, хронический социальный стресс сопровождается перестройкой всех структур кожи, и может вести к снижению ее барьерной функции.

Ключевые слова: кожа, хронический социальный стресс, эпидермис, дерма, волосяной фолликул.

Связь работы с научными программами, планами, темами. Работа является фрагментом НИР «Механизмы реакции тканей с разными регенераторными свойствами на повреждение», № гос. регистрации 0116U005352.

Введение. Одним из факторов риска развития различных заболеваний, включая дерматологическую патологию, является хронический социальный стресс [8]. Многолетние исследования демонстрируют, что стресс сопровождается включением совокупности всех неспецифических реакций организма (сосудистых, нейроэндокринных, иммунных) [5, 8]. Активация симпатoadrenalовой и гипоталамо-гипофизарной систем при стрессе, сопровождаемая освобождением нейромедиаторов и нейропептидов, дегрануляцией тучных клеток, продуцирующих цитокины, хемокины, простагландины и лейкотриены, ведет к запуску каскада патологических процессов [5]. Результатом этого является

изменение тонуса сосудов, модуляция активности антиген-презентирующих клеток, и как следствие – сдвиг в работе иммунной системы кожи [6]. Кроме того, есть убедительные доказательства негативного влияния хронического стресса на репарацию кожи [3, 5, 7]. Однако при этом недостаточно изучены изменения структуры кожи в условиях хронического социального стресса.

Целью данной работы стала оценка морфологических изменений в коже при хроническом социальном стрессе.

Материал и методы исследования. Работа выполнена на 20 белых беспородных крысах-самцах, которых разделили на 2 группы: 1-я группа – контроль (n=10), во 2-ю группу вошли 10 животных которым моделировали хронический социальный стресс путем 3 трехнедельной социальной изоляции и длительного психоэмоционального воздействия [1]. Наличие стресса подтверждали в тесте с открытым полем, который выполняли всем животным до и после моделирования хронического социального стресса [1-2]. Для морфологической оценки кожи иссекали кожный лоскут на спине в межлопаточной области. В гистологических препаратах оценивали толщину эпидермиса, плотность расположения и диаметр волосяных фолликулов, характер эпидермо-дермального соединения, структуру сосочкового и сетчатого слоев дермы. Полученные результаты обрабатывали с помощью статистического пакета MedCalc.

Содержание животных и эксперименты проводились согласно положений «Европейской конвенции о защите позвоночных животных, которые используются для экспериментов и других научных целей» (Страсбург, 1985), «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах», утвержденных Пятым национальным конгрессом по биоэтике (Киев, 2013).

Результаты исследования и их обсуждение. Оценка морфологии кожи животных, которым моделировали хронический социальный стресс, продемонстрировала изменение всех структурных элементов.

Епідерміс був истончений, в його складі визначалося 3-5 шарів кератиноцитів (рис. 1). Його товщина була практично в 2 рази нижче ($p < 0,001$) показателя в контрольній групі – $9,45 \pm 0,4$ мкм (95% ДІ 8,65-10,25 мкм) порівняно з $15,32 \pm 1,04$ (95% ДІ 13,24-17,41 мкм) в контролі (табл.). В більшості випадків визначалася

сглаженість епідермо-дермального з'єднання, в ряді зон відзначено відсутність зернистого шару, явлення локального паракератоза, що відображає порушення процесу кератинізації.

Змінення в дермі відзначалися переважно в поверхневих її відділах. В першу чергу звертало на себе увагу звуження судин

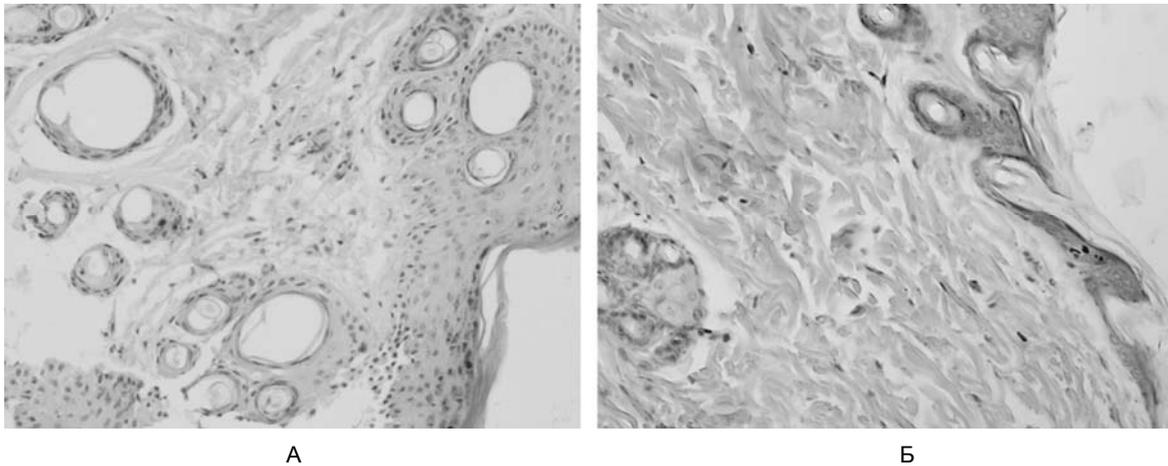


Рис. 1. Зміна структури шкіри під впливом хронічного стресу. Гістологічні препарати шкіри. А – контрольна група. Б – тварини після моделювання хронічного соціального стресу. Фарбування гематоксилином і еозином. Ув. 100.

Таблиця – Характеристики епітеліальних структур шкіри крыс в нормі і після моделювання хронічного соціального стресу

Показатель	1 группа	2 группа	P
Толщина эпидермиса (мкм)	$15,32 \pm 1,04$ (13,240-17,41)	$9,45 \pm 0,4$ (8,65-10,25)	$P < 0,001$
Диаметр волосяных фолликулов (мкм)	$23,88 \pm 1,157$ (21,567-26,201)	$16,16 \pm 0,52$ (15,13-17,18)	$P < 0,001$

Примечание: Данные представлены в формате $M \pm m$ (95% ДИ).

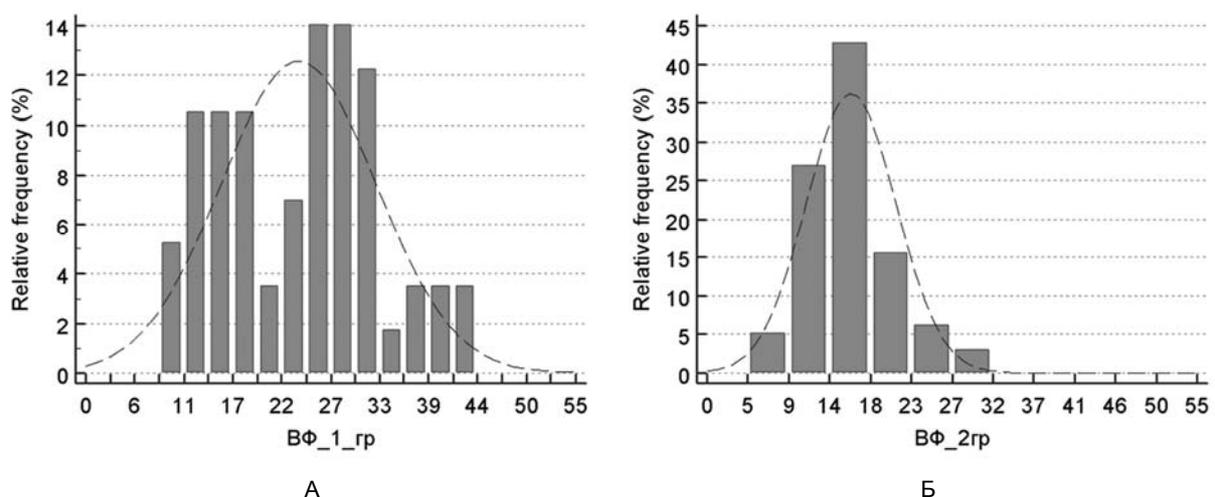


Рис. 2. Гістограми розподілення показателя діаметра волоссяних фолікулів в контролі (А) і при дії хронічного соціального стресу

Примечание: по осі абсцисс – діаметр волоссяних фолікулів (в мкм), по осі ординат – відносна частота виявлення признака (%).

поверхностного судинистого сплетення і формування навколо них помірного лейкоцитарної інфільтрації. Крім того, відзначено збільшення сумарної щільності клітин в сосочковому і сітчастому шарі шкіри, з появою помірного кількості еозинофілів. Таке реактивне стан шкіри може частково пояснюватися зниженням вираженості епідермального бар'єра, а також порушенням трофіки внаслідок судинистої реакції, супроводжуваної хронічним стресом.

Не менш важливо відзначити зміну волосяних фолікулів в умовах хронічного соціального стресу. Виявлено статистично значиме зменшення діаметра волосяних фолікулів в шкірі при дії хронічного стресу ($P < 0,001$).

Аналіз діаметра волосяних фолікулів у тварин 1 групи продемонстрував бімодальний характер розподілу ознаки (рис. 2) – з піками в діапазоні 15-18 мкм і 26-30 мкм. Така варіабельність структури волосяних фолікулів

об'яснюється гетерогенністю їх перебування в різних фазах циклу волосяного фолікула. При цьому більшість фолікулів відповідали фазам ранньої і зримої анаген (фаза росту) і досягали гіподерми. В відмінність від цього, у тварин 2-ї групи виявлено переважання малих волосяних фолікулів діаметром 15-18 мкм, які розташовувалися переважно в дермі. Крім того, визначалися ознаки редукції волосяних фолікулів з активацією апоптозу і формуванням катагенних тяжей.

Висновки. Таким чином, хронічний соціальний стрес супроводжується перебудовою всіх структур шкіри, і може призвести до зниження її бар'єрної функції.

Перспективи подальшого розвитку. В подальшому планується дослідження механізмів стрес-індукованої перебудови шкіри, що може сприяти розвитку стратегії профілактики стрес-асоційованої патології шкіри.

References

1. Mamylyna NV, Pavlova VI. *Fiziologicheskie aspekt povedencheskoy aktivnosti zhivotnykh v usloviyakh emotsional'nogo stressa*. Chelyabinsk: «Tsitsero», 2013. 203 s. [Russian].
2. Nemets VV, Vinogradova EP. Stress i strategii povedeniya. *Natsionalnyy psikhologicheskiy zhurnal*. 2017; 2 (26): 59–72. [Russian]. doi: 10.11621/npj.2017.020
3. de Almeida TF, de Castro Pires T, Monte-Alto-Costa A. Blockade of glucocorticoid receptors improves cutaneous wound healing in stressed mice. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2016; 241 (4): 353–8.
4. Gouin JP, Hantsoo L, Kiecolt-Glaser JK. Immune dysregulation and chronic stress among older adults. *Neuroimmunomodulation*. 2008; 15 (4-6): 251-9. PMID: 19047802. PMCID: PMC2676338. DOI: 10.1159/000156468.
5. Gupta MA, Gupta A. Stress and Skin Disorders. Springer; 2017. 257 p.
6. Hunter HJ, Momen SE, Kleyn CE. The impact of psychosocial stress on healthy skin. *Clin Exp Dermatol*. 2015; 40 (5): 540-6. PMID: 25808947. DOI: 10.1111/ced.12582.
7. Peters EMJ. Stressed skin? – a molecular psychosomatic update on stress-causes and effects in dermatologic diseases. *JDDG*. 2016; 14: 233–5. PMID: 26972185. DOI: 10.1111/ddg.12957.
8. Watson IB, Brüne M, Bradley AJ. The evolution of the molecular response to stress and its relevance to trauma and stressor-related disorders. *Neurosci Biobehav Rev*. 2016; 68: 134. PMID: 27216210. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2016.05.010.

УДК 611.77.018.1-02:159.944.4

СТРУКТУРНА ПЕРЕБУДОВА ШКІРИ ЩУРІВ ПІД ВПЛИВОМ ХРОНІЧНОГО СОЦІАЛЬНОГО СТРЕСУ

Завгородня М. І., Смагін В. В., Максева Л. В.,
Алісева О. Г., Сулаєва О. М.

Резюме. Відомо, що стрес є фактором ризику розвитку різних варіантів шкірної патології і веде до порушення репарації шкіри. Метою даної роботи стала оцінка морфологічних змін в шкірі при хронічному соціальному стресі. Дослідження виконано на 20 щурах-самцях: 1-а група - контроль (n = 10), тваринам 2-ї групи моделювали хронічний соціальний стрес (n = 10). Морфологічне дослідження шкіри виявило комплексну зміну структури шкіри, включаючи зниження товщини епідермісу, порушення процесів кератинізації, згладженість епідермо-дермального кордону, зміну судин з формуванням слабкої периваскулярної і дифузійної інфільтрації дерми, індукцією катаген і обмеженням фази росту волосяних фолікулів. Таким чином, хронічний соціальний стрес супроводжується перебудовою всіх структур шкіри, і може призвести до зниження її бар'єрної функції.

Ключові слова: шкіра, хронічний соціальний стрес, епідерміс, дерма, волосяний фолікул.

UDC 611.77.018.1-02:159.944.4

Structural Changes of Rats Skin under the Influence of Chronic Social Stress

Zavgorodnyaya M. I., Smagin V. V., Makyeyeva L. V., Alieva O. G., Sulaieva O. N.

Abstract. One of the risk factors for the development of various diseases, including dermatological pathology, is chronic social stress. Long-term studies demonstrate that stress is accompanied by switching-on a set of all nonspecific reactions of the body (vascular, neuroendocrine, immune). The activation of sympathoadrenal and hypothalamo-pituitary systems under the influence of stress, accompanied by the release of neuromediators and neuropeptides, the activation of mast cells producing cytokines, chemokines, prostaglandins and leukotrienes, leads to the launch of a cascade of pathological processes. The result is the vascular tone change and modulation of the activity of antigen-presenting cells. As a consequence there appears a shift in the functioning of the skin immune system. It is known that stress can lead to a violation of skin reparation. However, little is known about the skin structure changes under the influence of chronic social stress. The aim of this work was to evaluate the morphological changes in rats' skin under the influence of chronic social stress.

The study was performed on 20 male rats. The 1st group, control comprised 10 rats. We modeled chronic social stress on animals of the 2nd group (n = 10) by the three-week social isolation and prolonged psycho-emotional impact. The stress was confirmed in an open field test, which was performed by all animals before and after modeling of chronic social stress.

Morphological examination of the animals' skin with modeled chronic social stress demonstrated a change in all structural elements. The epidermis of the skin was thinned, in its composition 3-5 layers of keratinocytes were determined. Its thickness was almost 2 times lower compared to the control group. In most cases, the basal membrane and epidermo-dermal junction were smoothed, in several zones there was a lack of granular layer, the phenomena of local parakeratosis reflecting a violation of the keratinization process.

Changes in the dermis were noted mainly in the superficial areas of the dermis. First of all, attention was drawn to the narrowing of the vessels of the superficial vascular plexus and the formation of moderate leukocyte infiltration around them. In addition, there was an increase in the total cell density in the papillate and reticular layers of the dermis, with the appearance of a significant number of eosinophils. Such a reactive state of the skin can be partly explained by a decrease in the severity of the epidermal barrier, as well as trophic disorders due to the vascular reaction accompanying chronic stress.

It is important to note the change in hair follicles under chronic social stress. A statistically significant decrease in the diameter of the hair follicles was revealed in the skin after chronic stress. Analysis of the hair follicles diameter in animals of the first group showed a bimodal distribution of the trait with peaks in the range of 15-18 μm and 26-30 μm . This variability of hair follicle structure of the hair follicles is in line with conception about heterogeneity of follicles in terms of different phases of the hair follicle cycle. Most of follicles corresponded to the phases of early and mature anagen (growth phase) and reached the hypodermis. In contrast, we found a prevalence of small hair follicles with a diameter of 15-18 μm in rats of the 2nd group. It was located predominantly in the dermis. In addition, signs of reduction of hair follicles with activation of apoptosis and formation of catagenous strands were defined.

Thus, chronic social stress led to remodeling of all skin structures that can lead to a decrease in its barrier function.

Keywords: skin, chronic social stress, epidermis, dermis, hair follicle.

Стаття надійшла 15.09.2017 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs02.05.030

УДК 54-126:615.45

Казанцева І. О., Беспалова О. Я.

БІОСУМІСНІСТЬ МЕМБРАН В ДІАЛІЗНІЙ ТЕРАПІЇ

Національний технічний університет України «Київський політехнічний інститут
ім. Ігоря Сікорського», Факультет біомедичної інженерії, Київ, Україна

kazanceva.ilonka@gmail.com

В роботі проаналізована біологічна сумісність полімерних діалізних мембран та їх вплив на систему гемостазу пацієнта. Для підвищення біосумісності синтетичних гемодіалізних мембран запропоновано наносити альфатокоферол на полімерну мембрану із полісульфона як антиоксидант і, в результаті чого зменшується ризик виникнення ускладнень після гемодіалізу.

Ключові слова: гемодіаліз, мембрани для діалізу, біосумісність.

Вступ. В останнє десятиліття активно обговорюються проблеми підвищеного ризику смертності у пацієнтів, які отримують замісну ниркову терапію програмним гемодіалізом (ПГД). Проблеми біосумісності діалізних мембран і розвиток ускладнень у пацієнтів на ПГД виявилися тісно пов'язані. Основним фактором для розвитку патологічної реакції організму на біоматеріал є запалення [1].

Гемодіаліз (ГД) сам по собі викликає гострі і хронічні ускладнення, що сприяють інτερкурентному захворюванню хворих. У механізмі цих ускладнень можуть мати значення чинники, які залежать від діалізата і діалізної мембрани. При цьому в якості їх основного етіологічного фактора розглядається реакція запалення (біосумісність), що виникає, головним чином, при використанні діалізної мембрани [1, 2].

Згідно з даними Brodbek і співавт., тривалий контакт крові з поверхнею діалізної мембрани (синтетичної і напівсинтетичної) викликає збільшення транскрипції на рівні прозапальних генів. Це призводить до підвищення активності прозапальних факторів: інтерлейкіну-6, фактора некрозу пухлини- α , інтерлейкіну-8 [4]. Результатом експресії прозапальних генів є підвищення рівня С-реактивного білка. У ряді досліджень переконливо продемонстровано, що пацієнти з високими значеннями СРБ мають значно вищий ризик розвитку серцево-судинних ускладнень протягом року [5, 7].

Застосування більш біосумісних мембран може сприяти зниженню захворюваності і смертності хворих, які отримують лікування гемодіалізом. Однак широке впровадження в клінічну практику висо-

копроникних біосумісних мембран (синтетичних і напівсинтетичних) зробило проблему ще більш складною.

Мета роботи. Проаналізувати біологічну сумісність полімерних діалізних мембран та їх вплив на систему гемостазу пацієнта.

Матеріали дослідження. Полімерні гетерогенні мембрани.

Результати дослідження та їх обговорення
При розробці апарата штучної нирки, головне значення надається створенню нової мембрани, яка б селективно виділяла з крові відпрацьовані речовини. Мембрани для гемодіалізу повинні забезпечувати високий кліренс (тобто високий ступінь очищення) і високу проникність, що дозволить знизити тривалість сеансу гемодіалізу і підвищити якість очищення. Важливим параметром гемодіалізних мембран, зважаючи на специфіку їх використання, є біосумісність.

Біосумісність - відсутність патологічної реакції при контакті крові з біоматеріалами екстракорпорального контуру кровообігу і компонентами діалізного розчину. Ця характеристика є дуже важливою, оскільки висока біосумісність дозволяє уникнути велику кількість побічних ефектів і ускладнень, що виникають в процесі гемодіалізу.

Біосумісні мембрани володіють двома взаємодоповнюючими позитивними ефектами. Один з них полягає в зниженні ступеня запальної реакції організму хворого, другий – в більш високому кліренсі високомолекулярних метаболітів, з накопиченням яких пов'язують виникнення віддалених ускладнень, що виникають у ГД-пацієнтів. Крім того, при ультрафільтрації (гемофільтрації, гемодіафільтрації) із застосуванням високопоточних мембран відзначено більш стабільний стан серцево-судинної системи, як результат конвективного мас-перенесення. З іншого боку, висока проникність діалізних мембран призводить до додаткової втрати життєвоважливих речовин з організму, а контаміанти, забруднюючи діалізат, можуть легко проникати в кров'яне русло, викликаючи цілий ряд негативних ефектів. Серед них активація циркулюючих лімфоцитів з викидом в циркуляцію медіаторів

запалення. Мембрани, що застосовуються в гемодіалізі, можна розділити на два класи: мембрани на основі целюлози та синтетичні мембрани

Целюлозні мембрани викликають активацію комплементу, секвестрація лейкоцитів у легенях, гіпоксемію і гранулоцитопенію приблизно протягом 15 хвилин після першого контакту крові з мембраною. Використання синтетичних мембран із купрофана частіше викликає реакції гіперчутливості. Більш того, у 90% хворих контакт крові з купрофаною мембраною призводить до падіння насичення крові киснем. У більшості хворих ця гіпоксія безсимптомна, але при вже наявних серцево-легеневих розладах (порушення вентиляції / перфузії) така діалізна гіпоксія може привести до подальшого погіршення стану хворого [3].

Важкі алергічні реакції описані при використанні мембрани PAN (поліакрілнітрил) і одночасному прийомі інгібіторів ангіотензин-перетворюючого ферменту (АПФ). Це пов'язано з підвищенням рівня брадикініну, який в нормі дезактивує АПФ [6].

Біоматеріали на основі полісульфону в даний час є «золотим стандартом», що забезпечує високу біосумісність гемодіалізних мембран. Проте, навіть максимально біосумісні мембрани можуть призводити до розвитку імунозапальних реакцій на субклінічному рівні. Це, в свою чергу, призводить

до підвищення ризику серцево-судинних ускладнень у пацієнтів після гемодіалізу.

Для підвищення біосумісності синтетичних гемодіалізних мембран запропоновано наносити альфатокоферол на полімерну мембрану із полісульфону, як антиоксидант, в результаті чого зменшується ризик виникнення ускладнень після гемодіалізу.

Висновок. Сучасний ринок діалізаторів надає можливість широкого вибору тієї чи іншої мембрани. Виходячи з вимог біосумісності і підвищення ефективності процедури гемодіалізу, необхідно використовувати індивідуальний підхід до вибору мембрани для кожного пацієнта. Нанесення альфатокоферолу на синтетичну гемодіалізну мембрану із полісульфону дозволить підвищити біосумісність матеріалу.

Перспективи подальших досліджень. В подальшому планується співробітництво з діалізними центрами України задля масштабної розробки та впровадження синтетичної гемодіалізної мембрани із полісульфону та нанесеним альфатокоферолу. Створення анонімної бази пацієнтів з даними всіх аналізів "до" та "після" декількох гемодіалізних процедур з використанням різних мембран для подальшого швидкого визначення найбільш біосумісних мембран для майбутніх пацієнтів, які потребують діалізну терапію.

References

1. Dougirdas DT, Blake PD, Inge TS. *Dialysis Guide*. 3rd edition. Tver: Triad, 2003.386 p. [Russian].
2. Ghazaryan PA, Babloyan AS, Yeghiazaryan KV. Membrane aspects of terminal pathogenesis of renal insufficiency. *Nephrology*. 2008; 4 (12): 26-31. [Ukrainian].
3. Shtillman MI. *Polymers of medical and biological purpose*. Moscow: ICC Akademkniga, 2006. 400 p. [Russian].
4. Brodbeck K, Neubauer M, Schnitzer S, Dietrich R, Hulko M, Krause B. Realtime PCR as a new in vitro biocompatibility method to measure leukocyte response to surface contact in dialysis filter devices. *Int J Artif Organs*. 2013. 4: 240–50. PMID: 23504810. DOI: 10.5301/ijao.5000206.
5. De Prada L, Lee J, Gillespie A, Benjamin J. Thrombocytopenia associated with one type of polysulfone hemodialysis membrane: a report of 5 cases. *Am J Kidney Dis*. 2013; 1: 131–3. PMID: 23083811. DOI: 10.1053/j.ajkd.2012.07.026.
6. Ficheux A, Gayraud N, Szwarz I, Andress D, Soullier S, Duny Y, Goubert G, Thomas M, Bismuth-Mondolfo J, Daurès JP, Brunet P, Servel MF, Argilés A. The use of SDS-PAGE scanning of spent dialysate to assess uraemic toxin removal by dialysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2011; 7: 2281-9. PMID: 21148683. PMCID: PMC3124329. DOI: 10.1093/ndt/gfq709.
7. Heidari B. The importance of C-reactive protein and other inflammatory markers in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Caspian J Intern Med*. 2012; 3: 428–35. PMCID: PMC3861908.

УДК 54-126: 615.45

БИОСОВМЕСТИМОСТЬ МЕМБРАН В ДИАЛИЗНОЙ ТЕРАПИИ

Казанцева И. О., Беспалова Е. Я.

Резюме. В работе проанализирована биологическая совместимость полимерных диализных мембран и их влияние на систему гемостаза пациента. Для повышения биосовместимости синтетических гемодиализных мембран предложено наносить альфатокоферол на полимерную мембрану из полисульфону как антиоксидант, в результате чего уменьшается риск возникновения осложнений после гемодиализа.

Ключевые слова: гемодиализ, мембраны для диализа, биосовместимость.

UDC 54-126: 615.45

Membranes Biocompatibility in Dialysis Therapy

Kazantseva I., Bespalova O.

Abstract. The purpose of the study was to analyze the biocompatibility of polymer dialysis membranes and their effect on the patient's hemostasis system. Alfatocopherol application to a polymeric membrane of polysulfone was suggested with the aim to increase the biocompatibility of synthetic hemodialysis membranes. It is also an antioxidant so, as a result, reduces the risk of complications after hemodialysis.

Materials and methods. Polymeric heterogeneous membranes.

Results and discussion. When developing an artificial kidney apparatus, the main value was given to the creation of a new membrane that selectively extracts from the blood exhaust substances. Membranes for hemodialysis should provide high clearance (high degree of purification) and high permeability; this will reduce the duration of the hemodialysis session and improve the quality of cleaning. Biocompatibility was also very important parameter for hemodialysis membranes. Biocompatibility can be define as an absence of pathological reaction when blood contact with biomaterials of the extracorporeal circulatory circuit and components of dialysis solution. This characteristic is very important, since high biocompatibility avoids a large number of side effects and complications that occur during hemodialysis.

Cellulose membranes cause complement activation, sequestering white blood cells, gipoxemia and granulocytopenia for about 15 minutes after the first blood contact with the membrane. The use of synthetic membranes from kuprofan more often causes hypersensitivity reactions. Moreover, in 90% of patients, blood contact with the kuprofan membrane leads to a drop in blood oxygen saturation. In most patients this hypoxia is asymptomatic, but with already existing cardio-pulmonary disorders (violation of ventilation / perfusion) such dialysis hypoxia can lead to further deterioration of the patient's condition.

Severe allergic reactions are described with the use of the PAN membrane (polyacrylonitrile) and concomitant administration of angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors. This is due to an increase in the level of bradykinin, which normally deactivates ACE.

Conclusion. The modern market of dialyzers provides the possibility of a wide choice of membrane. Based on the requirements of biocompatibility and increasing the hemodialysis procedure effectiveness, an individual approach to membrane selection for each patient should be used. The application of alfatocopherol on a synthetic hemodialysis membrane from polysulfide will increase the biocompatibility of the material.

Keywords: hemodialysis, dialysis membranes, biocompatibility.

Стаття надійшла 24.09.2017 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/JMBS02.05.033

УДК [612.017.11:618.11-007.87]:616-092.4

Козар В. В.¹, Єршоменко Р. Ф.¹, Должикова О. В.¹,
Горбенко Н. І.², Кудря М. Я.², Яременко Ф. Г.²

ПОКАЗНИКИ МЕТАБОЛІЧНОЇ ЕНДОТОКСЕМІЇ В ОВАРІОЕКТОМОВАНИХ ЩУРІВ ІЗ МЕТАБОЛІЧНИМ СИНДРОМОМ ТА ЗА УМОВ ФАРМАКОЛОГІЧНОЇ КОРЕКЦІЇ

¹Національний фармацевтичний університет, Харків

²Державна установа «Інститут проблем ендокринної патології
ім. В. Я. Данилевського НАМН України», Харків

kozarval@gmail.com

В статті наведені результати експериментального дослідження стану метаболічної ендотоксемії за умов дефіциту естрогенів у поєднанні з метаболічним синдромом та застосування сполук з імуномодулюючими та естрогенними властивостями. Встановлено, що гіпоестрогенія є самостійним чинником підвищення рівня антитіл до ендотоксину в оваріоектомованих щурів. Поєднання дефіциту естрогенів з метаболічним синдромом додатково не впливає на цей показник. Сполуки з імуномодулюючою активністю левамизол та його похідне ПЛ-308 нормалізують рівень ендотоксину в оваріоектомованих щурів з метаболічним синдромом, тоді як введення 17 β -естрадіолу знижує, проте не нормалізує рівень антитіл до ліпополісахариду. Отримані результати свідчать про важливість імуномодуляції за умов дефіциту естрогенів та метаболічного дисбалансу.

Ключові слова: дефіцит естрогенів, метаболічний синдром, левамизол, похідне левамизолу ПЛ-308, 17 β -естрадіол, ліпополісахарид, метаболічна ендотоксемія.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дана робота є фрагментом НДР «Визначення біохімічних та функціональних порушень в серці за умов метаболічного синдрому на тлі гіпоестрогенії та пошук засобів для їх фармакологічної корекції (експериментальне дослідження)», № держ. реєстрації 0110U001008.

Вступ. Серцево-судинні захворювання є основною причиною смертності у жінок в постменопаузі. За результатами Framingham Study (Stangl V, 2002) продемонстровано, що щорічна серцево-судинна захворюваність у жінок у віці до 55 років в пременопаузі в порівнянні з жінками в тій же віковій групі, в якій мала місце менопауза, була на 50% нижче.

Одним із факторів, які впливають на підвищення захворюваності у жінок в постменопаузі є мета-

болічний синдромом (МС). Ряд досліджень показують більш високу наявність МС у жінок після менопаузи, в порівнянні з пременопаузою [11]. Поширеність МС у жінок після менопаузи складає від 22% до 69%, змінюючись від однієї країни до іншої, а також в залежності від використовуваної методології [16]. Показано також, що МС пов'язаний із підвищеним ризиком смертності жінок в постменопаузі, ніж для жінок в пременопаузі [15].

Не лише підвищення кардіоваскулярної патології характерне для постменопаузи, а й діабет 2 типу, аутоімунні захворювання, неоплазії тощо [9].

Важливим патогенетичним чинником МС вважають метаболічний дисбаланс, що супроводжується ожирінням, резистентністю до інсуліну, та підвищення маркерів/медіаторів запалення.

Вже давно в клінічній практиці, особливо хірургічній, для оцінки загального стану пацієнтів застосовують показники, які характеризують синдром ендогенної інтоксикації [14]. Серед факторів патогенезу виділяють наступні:

- накопичення молекул середньої маси;
- накопичення продуктів перекисного окислення ліпідів (ПОЛ);
- посилення транслокації ендотоксинів і мікрофлори з кишечника в кров, що призводить до збільшення в крові концентрації ЛПС грамотригативних мікроорганізмів і бактеріємії;
- порушення обміну нуклеїнових кислот в клітинах імунної системи (діснуклеотидоз);
- порушення цитокінового статусу (істотне переважання прозапальних цитокінів над протизапальними цитокінами) тощо.

На сьогодні термін «синдром ендогенної інтоксикації» в медичній літературі замінив термін «метаболічна ендотоксемія».

Одним із основних відкриттів останнього десятиріччя в області метаболічних захворювань є те, що мікроорганізми, що містять мікробіоту кишечника, зараз розглядаються як метаболічний "орган", який модулює багатофункціональні діяльності

господаря, наприклад, дозрівання кишкової імунної системи, адипоцитів жирової тканини, метаболізм серця, накопичення тригліцеридів в печінці, розвиток мозку і реакції (поведінку) [18]. Дисбаланс між мікробіотою та організмом господаря призводить до дисбактеріозу. З мембрани грамнегативних бактерій ліпополісахариди (ЛПС) проникають у кровотік через порушення проникності слизової оболонки кишечника. Ці процеси викликають метаболічну ендотоксемію, запалення, порушення метаболізму глюкози, резистентність до інсуліну, ожиріння та сприяють розвитку метаболічного синдрому, діабету 2 типу, запальних захворювань кишечника, аутоімунної патології та канцерогенезу. Таким чином, ендотоксемію вважають ознакою метаболічного синдрому [6].

Література показує, що початок метаболічних захворювань та деяких специфічних захворювань можна пояснити роллю мікробіоти кишечника в захисних процесах кишкової імунної системи. Дані демонструють важливу роль, яку відіграють коротколанцюгові жирні кислоти, вторинні жовчні кислоти, ЛПС, пептидоглікани, похідні індолу та інші пов'язані з бактеріями молекули, на формування клітин, які беруть участь у захисті кишківника від комменсалів та метаболічних процесах. [2].

Механізми, що лежать в основі асоціації специфічної мікробіоти кишечника та метаболічного захворювання, характеризуються збільшенням запасання енергії за рахунок значного виробництва мікробіотою коротколанцюгових жирних кислот, вивільненням прозапальних сполук, таких як ЛПС, флагеліни, пептидоглікани тощо в нефізіологічних концентраціях, що призводить до ініціювання розвитку запалення, ожиріння та резистентності до інсуліну [7]. Ліпополісахариди, або ендотоксини, зв'язуються з ЛПС-зв'язуючим білком та активують рецептори розпізнавання (класичним є Toll-like receptor-4), що опосередковує запалення. В якості можливих механізмів пояснення підвищених циркулюючих ендотоксинів при метаболічному синдромі запропоновано збільшення проникності кишечника та зміни складу і різноманітності мікробіома кишки. Вважається, що ендотоксини також потрапляють у кровообіг за допомогою хіломікронів [13].

Низький рівень циркулюючого в крові статевого естрогену жінок, що спостерігаються у жінок після менопаузи, може негативно впливати на різноманітний спектр фізіологічних факторів, що мають клінічні наслідки для розвитку мозку, здоров'я кишечника, жіночого репродуктивного тракту та інших аспектів здоров'я жінок. Одним із основних регуляторів циркулюючих естрогенів є мікробіома кишечника. Мікробіота кишечника регулює естрогени шляхом секреції β-глюкуронідази, ферменту, який декон'ю-

гує естрогени у їх активні форми. Коли цей процес порушується через дисбактеріоз кишкової мікробіоти, що характеризується меншим мікробним різноманіттям, зменшення декон'югації призводить до зменшення/зміни циркулюючих естрогенів. Зміна циркулюючих естрогенів може сприяти розвитку ожиріння, МС, раку, гіперплазії ендометрію, ендометріозу, синдрому полікістозних яєчників [4], фертильності, серцево-судинних захворювань та когнітивних функцій [1]. Так, було показано, що жінки з більш різноманітним мікробіомом кишечника демонструють менший ризик, зокрема, постменопаузального раку молочної залози [8].

В інших дослідженнях було виявлено, що ЛПС індукував пошкодження кардіоміоцитів, а естрогени послабили дію ЛПС. Дане дослідження містить докази того, що естрогени мають захисну роль для міокарда від ушкоджень, індукованих ЛПС [19]. Останні досягнення показали, що стероїдні гормони, такі як естрогени, та кишкова мікробіота, можуть синергізувати вплив на ожиріння, діабет, рак [3] та аутоімунні захворювання, багато з яких більш поширені у жінок [12].

На сьогодні пропонується використовувати динамічний моніторинг для раннього виявлення та профілактики МС із використанням піросеквенірування (генетичного аналізу) зразків фекалій та набору послідовних біомаркерів, пов'язаних із етіологічною роллю мікробіоти кишечника, включаючи ЛПС, ліпополісахаридний зв'язуючий білок, С-реактивний білок, цитокіни, інсулін натщесерце та індекс НОМА-IR (модель гомеостазу резистентності до інсуліну) [20].

Метою дослідження було визначення стану метаболічної ендотоксемії у оваріоектомованих щурів із метаболічним синдромом за рівнем антитіл до ліпосахариду та за умов введення сполук із імуномодулюючими властивостями левамізолу та його похідного ПЛ-308 і екзогенного 17β-естрадіолу.

Об'єкт і методи дослідження. Необхідні для біологічних досліджень сполуки естрадіол та левамізол одержували в лабораторії синтезу гормоноподібних сполук ДУ «ІПЕП ім. В.Я. Данилевського НАМНУ» (м. Харків) методами, описаними в літературі. Ідентифікація і індивідуальність сполук здійснювалось за допомогою парамагнітного резонансу спектрів. Похідне левамізолу-308 (ПЛ-308), структура якого не розшифровується з огляду на можливе патентування, також було атестовано за даними тонкошарової хроматографії та спектральними (ПМР) характеристиками.

За даними гострої токсичності ПЛ-308 відповідає 5 класу токсичності (практично нетоксичні сполуки), тоді як левамізол – 4 класу (мало токсичні сполуки).

Досліди проведено на 3-місячних білих щурах-самцях лінії Вістар. Гіпоестрогенію відтворювали шляхом двосторонньої оваріоектомії (ОВЕ) під легким ефірним наркозом. Індукцію МС розпочинали через 2 тижні після хірургічного втручання. Високоуглеводна дієта (ВВД) забезпечувалася вільним доступом тварин до 30 % розчину сахарози в якості питної води протягом 5 та 8 тижнів. Усі групи тварин знаходилися на звичайному раціоні віварію. В першій серії експерименту, який тривав 5 тижнів, було сформовано 5 груп тварин: 1 група – інтактний контроль; 2 група – контроль оваріоектомії («Контроль ОВЕ»); 3 група – оваріоектомовані щури, які отримували 30 % розчин сахарози і плацебо («Контроль ОВЕ + ВВД + плацебо») – група контролю МС на тлі гіпоестрогенії; 4 група – оваріоектомовані щури, які отримували 30 % розчин сахарози та левамизол у дозі 2,5 мг/кг маси тіла перорально («ОВЕ + ВВД + Л»); 5 група – оваріоектомовані щури, які отримували 30 % розчин сахарози та ПЛ-308 у дозі 4,0 мг/кг маси тіла перорально («ОВЕ + ВВД + ПЛ-308»). Сполуки вводили перорально за допомогою зонду протягом 5 тижнів за такою схемою: перші 3 дні тварини отримували досліджувані сполуки, наступні 4 дні – перерва.

В другій серії експерименту, який тривав 8 тижнів, було сформовано 4 групи тварин: 1 група – інтактний контроль; 2 група – контроль оваріоектомії («Контроль ОВЕ»); 3 група – оваріоектомовані щури, які отримували 30 % розчин сахарози і плацебо («Контроль ОВЕ + ВВД + плацебо»); 4 група – оваріоектомовані щури, які отримували 30 % розчин сахарози та 17 β -естрадіол («ОВЕ + ВВД + 17 β »). 17 β -естрадіол внутрішньом'язово один раз на дві доби (10 мкг/кг маси тіла).

Метаболічний синдром у тварин був верифікований за даними внутрішньочеревинного тесту толерантності до глюкози, який вважають одним із об'єктивних непрямих методів оцінки інсулінорезистентності, та масою тіла.

Стан метаболічної ендотоксемії оцінювали за рівнем антитіл до ендотоксину, визначення яких проводили методом імуноферментного аналізу за допомогою тест-системи «Визначення Ig A, M, G-антитіл до ендотоксину» (ТОВ «Укрмедсервіс», м. Донецьк, Україна) на аналізаторі «Stat Fax 2100» (USA).

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).

Статистичне опрацювання матеріалу проведено з обчисленням середнього арифметичного значення та його статистичної похибки ($\bar{x} \pm S_{\bar{x}}$), медіани (Me), мінімальних і максимальних дат (min ÷ max). Для аналізу відмінностей застосовували метод Ньюмена-Кейлса, критерій Дана. Оцінку «нульових» гіпотез здійснювали на рівні значущості не більше 0,05.

Результати досліджень та їх обговорення. Встановлено, що в групі тварин «Контроль ОВЕ» рівень антитіл до ендотоксину більш ніж у 3 рази перевищував цей показник для тварин інтактного контролю ($p < 0,05$) (табл. 1). Відсутність вірогідної різниці у показниках групи тварин «Контроль ОВЕ + ВВД + плацебо» по відношенню до групи «Контроль ОВЕ» свідчать про те, що основним чинником підвищення рівня антитіл до ЛПС є гіпоестрогенія, а наявність МС додатково не впливає значуще на цей показник.

Введення сполук із імуномодулюючою активністю сприяло зменшенню більше ніж в 3 рази ($p < 0,05$) рівня антитіл до ЛПС у порівнянні з тваринами групи «Контроль ОВЕ + ВВД + плацебо» та «Контроль ОВЕ», що практично відповідало показникам інтактних тварин (табл. 1). При цьому ПЛ-308 не поступалося за ефектом сполучі порівняння левамизолу.

Таблиця 1 – Показники рівня антитіл до ендотоксину у оваріоектомованих щурів за умов метаболічного синдрому та введення імуномодулюючих сполук, ($X \pm Sx$), $n = 5 \div 6$

Група тварин	Антитіла до ендотоксину, УО/мл
Контроль інтактний	1,10 \pm 0,04
Контроль ОВЕ	3,96 \pm 0,35 ¹⁾
Контроль ОВЕ + ВВД + плацебо	3,64 \pm 0,27 ¹⁾
ОВЕ + ВВД + Л	0,88 \pm 0,12 ²⁾³⁾
ОВЕ + ВВД + ПЛ-308	0,98 \pm 0,09 ²⁾³⁾

Примітки: ¹⁾ – значуще по відношенню до інтактного контролю ($p < 0,05$); ²⁾ – значуще по відношенню до контролю ОВЕ ($p < 0,05$); ³⁾ – значуще по відношенню до контролю ОВЕ + ВВД ($p < 0,05$).

В другій серії експерименту, не дивлячись на більш тривалий час досліджень, також встановлено, що дефіцит естрогенів є самостійним чинником підвищення рівня антитіл до ЛПС (табл. 2). Поєднання гіпоестрогенії з МС додатково не позначилося на стані ендотоксемії.

Введення 17 β -естрадіолу оваріоектомованим щурам із МС сприяло зниженню рівня антитіл до ЛПС у порівнянні з тваринами групи «Контроль ОВЕ + ВВД + плацебо» ($p < 0,05$), проте рівні ендотоксину у

Таблиця 2 - Показники рівня антитіл до ендотоксину у оваріоектомованих щурів за умов метаболічного синдрому та введення 17 β -естрадіолу, (Me, min \div max), n=6

Групи тварин	Медіана (Me), УО/мл	min \div max, УО/мл
Контроль інтактний	1,26	0,00 \div 2,80
Контроль ОВЕ	4,35 ¹⁾	3,00 \div 7,80
Контроль ОВЕ + ВВД + плацебо	4,15 ¹⁾	3,00 \div 5,90
ОВЕ + ВВД + 17 β	2,55 ¹⁾³⁾	2,40 \div 8,60

Примітки: ¹⁾ – значуще по відношенню до інтактного контролю (p<0,05); ²⁾ – значуще по відношенню до контролю ОВЕ (p<0,05); ³⁾ – значуще по відношенню до контролю ОВЕ. + ВВД (p<0,05).

цій групі залишалися більшими, ніж в групі інтактного контролю (p<0,05) (табл. 2).

Таким чином, результати нашого дослідження свідчать про те, що гіпоестрогенний стан ініціює розвиток метаболічної ендотоксемії, яка, у свою чергу, може приймати участь у створенні патогенетичної основи для клінічного прояву імуносупресії і формування вторинної імунної недостатності. Поєднання гіпоестрогенії та МС ні в першій, ні в другій серіях експерименту додатково не вплинуло на стан ендотоксемії, що підтверджує дані літератури про тісний зв'язок безпосередньо гормонального дисбалансу з розвитком метаболічної ендотоксемії [3].

Нормалізація рівня ЛПС, яка була зафіксована лише за умов введення левамизолу та його похідного ПЛ-308, свідчить на користь того, що імунореакція є важливим етапом в реабілітації жінок із метаболічним дисбалансом і важлива для зменшення прояву метаболічної ендотоксемії та запобігання розвитку імунodefіцитних станів.

Введення 17 β -естрадіолу оваріоектомовам щурам із МС здатне дещо зменшувати рівень ендотоксину, проте самостійно не сприяє нормалізації цього показника. Можливо, недостатня ефективність екзогенного 17 β -естрадіолу по відношенню

до зменшення проявів ендотоксикозу є проявом того, що, не зважаючи на гормонозамісну терапію, у жінок в період постменопаузи зафіксовані підвищення захворюваності на хвороби, в основі яких є запалення (часті застуди, тромботичні чи аутоімунні хвороби тощо). Зокрема, було показано, що гормонозамісна терапія у постменопаузальних жінок з ревматоїдним артритом не впливала на знижений клітинно-опосередкований імунітет [5].

В якості терапевтичних втручань в літературі рекомендовані модуляція складу мікробіома кишечника шляхом введення пробіотиків, дієтичних продуктів, рухової активності [21]. Отримані нами результати свідчать про важливість включення імунomodляторів в терапію постменопаузального метаболічного синдрому для зменшення проявів метаболічної ендотоксемії.

Висновки

1. Встановлено, що дефіцит естрогенів є самостійним чинником підвищення рівня антитіл до ліпополісахариду, що свідчить про ініціюючу роль гіпоестрогенного стану у розвитку метаболічної ендотоксемії.
2. Високовуглеводна дієта протягом 5 та 8 у оваріоектомованих самиць щурів призводить до розвитку метаболічного синдрому, однак додатково не впливає на підвищений самою гіпоестрогенією рівень антитіл до ліпополісахариду.
3. Сполуки з імунomodуючою активністю левамизол та ПЛ-308 на тлі метаболічного синдрому, індукованого високовуглеводною дієтою, у оваріоектомованих щурів нормалізують рівень антитіл до ендотоксину.
4. 17 β -естрадіол знижує, проте не нормалізує, рівень ендотоксину в крові оваріоектомованих щурів з метаболічним синдромом.

Перспективи подальших досліджень.

Отримані результати обґрунтовують доцільність подальшого дослідження сполук з імунomodуючою активністю як потенційних засобів для фармакологічної корекції метаболічних порушень, притаманних постменопаузальному метаболічному синдрому на різних стадіях його розвитку.

References

1. Baker JM, Al-Nakkash L, Herbst-Kralovetz MM. Estrogen-gut microbiome axis: Physiological and clinical implications. *Maturitas*. 2017; 103: 45-53. PMID: 28778332. DOI: 10.1016/j.maturitas.2017.06.025.
2. Burcelin R. Gut microbiota and immune crosstalk in metabolic disease. *Biol Aujourdhui*. 2017; 211 (1): 1-18. PMID: 28682223. DOI: 10.1051/jbio/2017008.
3. Chen KL, Madak-Erdogan Z. Estrogen and Microbiota Crosstalk: Should We Pay Attention? *Trends Endocrinol Metab*. 2016; 27 (11): 752-5. DOI: 10.1016/j.tem.2016.08.001
4. Denisov AG, Kalashnikova SA, Shchegolev AI, Novochadov VV. Sex hormone profile and morphological changes in the ovaries in chronic endotoxycosis. *Bull Exp Biol Med*. 2010; 149 (1): 96-9. PMID: 21113469.
5. d'Elia HF, Carlsten H. The impact of hormone replacement therapy on humoral and cell-mediated immune responses in vivo in post-menopausal women with rheumatoid arthritis. *Scand J Immunol*. 2008; 68 (6): 661-7. PMID: 19086108.
6. Escobedo G, López-Ortiz E, Torres-Castro I. Gut microbiota as a key player in triggering obesity, systemic inflammation and insulin resistance. *Rev Invest Clin*. 2014; 66 (5): 450-9. PMID: 25695388.

7. Esteve E, Ricart W, Fernández-Real JM. Gut microbiota interactions with obesity, insulin resistance and type 2 diabetes: did gut microbiota co-evolve with insulin resistance? *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2011; 14 (5): 483-90. PMID: 21681087. DOI: 10.1097/MCO.0b013e328348c06d.
8. Fuhrman BJ, Feigelson HS, Flores R, Gail MH, Xu X, Ravel J, Goedert JJ. Associations of the fecal microbiome with urinary estrogens and estrogen metabolites in postmenopausal women. *J Clin. Endocrinol Metab*. 2014; 99 (12): 4632-40. PMID: 21681087. DOI: 10.1097/MCO.0b013e328348c06d.
9. Gameiro CM, Romão F, Castelo-Branco C. Menopause and aging: changes in the immune system a review. *Maturitas*. 2010; 67 (4): 316-20. PMID: 20813470. DOI: 10.1016/j.maturitas.2010.08.003.
10. Halmos T, Suba I. Physiological patterns of intestinal microbiota. The role of dysbacteriosis in obesity, insulin resistance, diabetes and metabolic syndrome. *Orv Hetil*. 2016; 157 (1): 13-22. PMID: 26708682. DOI: 10.1556/650.2015.30296.
11. Heidari R, Sadeghi M, Talaei M, Rabiei K, Mohammadifard N, Sarrafzadegan N. Metabolic syndrome in menopausal transition: Isfahan Healthy Heart Program, a population based study. *Diabetol Metab Syndr*. 2010; 2: 59. PMID: PMC2958965. doi: 10.1186/1758-5996-2-59.
12. Markle JGM, Frank DN, Mortin-Toth S, Robertson CE, Feazel LM, Rolle-Kampczyk U, von Bergen M, McCoy KD, Macpherson AJ, Danskaet JS. Sex Differences in the Gut Microbiome Drive Hormone-Dependent Regulation of Autoimmunity. *Science*. 2013; 339 (Issue 6123): 1084-8. PMID: 23328391. DOI: 10.1126/science.1233521.
13. Jialal I, Rajamani U. Endotoxemia of metabolic syndrome: a pivotal mediator of meta-inflammation. *Metab Syndr Relat Disord*. 2014; 12 (9): 454-6. PMID: 25162769. DOI: 10.1089/met.2014.1504.
14. Kalashnikova SA, Polyakova LV, Shchyogolev AI. Morphology of endocrine organs in chronic endogenous intoxication. *Bull Exp Biol Med*. 2011; 151 (2): 247-9.
15. Lin JW, Caffrey JL, Chang MH, Lin YS. Sex, menopause, metabolic syndrome, and all-cause and cause-specific mortality--cohort analysis from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010; 95: 4258-67. PMID: 20534759. DOI: 10.1210/jc.2010-0332.
16. Meirelles RM. Menopause and metabolic syndrome. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2014 Mar; 58 (2): 91-6. PMID: 24830585.
17. Paik JK, Chae JS, Kang R, Kwon N, Lee SH, Lee JH. Effect of age on atherogenicity of LDL and inflammatory markers in healthy women. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2013; 23 (10): 967-72. PMID: 23021775. DOI: 10.1016/j.numecd.2012.08.002.
18. Serino M, Blasco-Baque V, Nicolas S, Burcelin R. Managing the manager: gut microbes, stem cells and metabolism. *Diabetes Metab*. 2014; 40 (3): 186-90. PMID: 24462190. DOI: 10.1016/j.diabet.2013.12.004.
19. Wang F, Xiao J, Shen Y, et al. Estrogen protects cardiomyocytes against lipopolysaccharide by inhibiting autophagy. *Mol Med Rep*. 2014; 10 (3): 1509-12.
20. Xiao S, Fei N, Pang X, Shen J, Wang L, Zhang B, Zhang M, Zhang X, Zhang C, et al. A gut microbiota-targeted dietary intervention for amelioration of chronic inflammation underlying metabolic syndrome. *FEMS Microbiol Ecol*. 2014; 87 (2): 357-67. PMID: 24117923. PMID: PMC4255291. DOI: 10.1111/1574-6941.12228.
21. Xiao S, Zhao L. Gut microbiota-based translational biomarkers to prevent metabolic syndrome via nutritional modulation. *FEMS Microbiol Ecol*. 2014; 87 (2): 303-14. PMID: 24219358. PMID: PMC4262049. DOI: 10.1111/1574-6941.12250.

УДК [612.017.11:618.11-007.87]:616-092.4

**ПОКАЗАТЕЛИ МЕТАБОЛИЧЕСКОЙ ЭНДОТОКСЕМИИ
У ОВАРИОЭКТОМИРОВАННЫХ КРЫС С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ
И В УСЛОВИЯХ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ**

**Козарь В. В., Ерёмченко Р. Ф., Должикова Е. В.,
Горбенко Н. И., Кудря М. Я., Яременко Ф. Г.**

Резюме. В статье приведены результаты экспериментального исследования состояния метаболической эндотоксемии в условиях дефицита эстрогенов в сочетании с метаболическим синдромом и применения соединений с иммуномодулирующими и эстрогенными свойствами. Установлено, что гипоестрогения является самостоятельным фактором повышения уровня антител к эндотоксину в овариоэктомированных крыс. Сочетание дефицита эстрогенов с метаболическим синдромом дополнительно не влияет на этот показатель. Соединения с иммуномодулирующей активностью левамизол и его производное ПЛ-308 нормализуют уровень эндотоксина в овариоэктомированных крыс с метаболическим синдромом, тогда как введение 17β-эстрадиола снижает, однако не нормализует уровень антител к липополисахариду. Полученные результаты свидетельствуют о важности иммуномодуляции в условиях дефицита эстрогенов и метаболического дисбаланса.

Ключевые слова: дефицит эстрогенов, метаболический синдром, левамизол, производное левамизола ПЛ-308, 17β-эстрадиол, липополисахарид, метаболическая эндотоксемия.

UDC [612.017.11:618.11-007.87]:616-092.4

Indicators of Metabolic Endotoxemia in Ovariectomized Rats with Metabolic Syndrome during Pharmacological Correction

Kozar V. V., Yeriomenko R. F., Dolzhykova O. V., Gorbenko N. I., Kudrya M. Y., Yaremenko F. G.

Abstract. Nowadays the problem of metabolic endotoxemia is widely discussed in scientific literature. Connection between hormonal and particularly estrogen status and metabolic endotoxemia had been scientifically proved. However, there is no sufficient justification of the immunotropic compounds and exogenous estrogen influence on the state of Endotoxemia during postovariaectomy metabolic syndrome.

In the laboratory of hormone-like compounds synthesis of the State Institution "V. Danilevsky Institute for Endocrine Pathology Problems of National Academy of Medical Science of Ukraine" (Kharkov, Ukraine) the derivative of levamisole-308 (PL-308) which corresponds to the class 5 of toxicity (almost non-toxic compounds) according to the acute toxicity data had been synthetically produced.

The purpose of the research was to determine the state of metabolic endotoxemia in ovariectomized rats during metabolic syndrome (MS) for liposaccharide (LPS) antibodies and introducing compounds with immunomodulatory properties of levamisole and its derivative PL-308 and exogenous 17 β -estradiol.

Materials and Methods. The tests were conducted on the 3-month white female rats of the Vistar line. We reproduced the hypoestrogenia by the way of two-side ovariectomy with the light etherization. We preceded the induction of MS within 2 weeks after the operative intervention. The high-carbohydrate diet (HCD) was provided by the free access to the 30% sweet water as a potable water during 5 and 8 weeks. Levamisole and its derivative PL-308 were provided for 5 weeks by the means of a gavage. 17 β -estradiol was provided intramuscularly once daily for two days (10 μ g / kg body weight) for 8 weeks. The state of metabolic endotoxemia was assessed by the level of antibodies to the endotoxin, which were determined by ELISA method.

Results. Hypoestrogenia is an independent reason of antibody level increase of LPS. The combination of estrogen deficit with the MS didn't influence the endotoxemia level. The compounds with immunomodulation capacities as levamisole and its derivative PL-308 have decreased the antibody level to LPS with the ovariectomy rats with MS to the level of intact animals, when 17 β -estradiol has decreased but not normalized the endotoxin level with the similar group of rats.

Conclusions. The normalization of LPS level which was observed only during levamisole usage and its derivative PL-308, testifies that the immune correction is an important step in women rehabilitation with the metabolic misbalance and is crucial to the metabolic endotoxemia decrease along with the protective treatment of the immune deficit conditions.

Keywords: deficiency of estrogens, metabolic syndrome, levamisole, levamisole derivative PL-308, 17 β -estradiol, liposaccharide, metabolic endotoxemia.

Стаття надійшла 17.09.2017 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs02.05.039
УДК 612.335:613.29:613.392.7

Коленченко О. О., Фаласєва Т. М., Берегова Т. В., Курик О. Г.

СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНІ ЗМІНИ В СТІНЦІ ТОВСТОГО КИШЕЧНИКА ЗА УМОВ ВВЕДЕННЯ ГЛУТАМАТУ НАТРІЮ

Київський національний університет імені Т. Г. Шевченка,
Науково-навчальний центр «Інститут біології і медицини»

olesya.kolenchenko@gmail.com

Метою дослідження стало вивчення морфологічних змін слизової оболонки товстої кишки щурів під дією глутамату натрію (ГН).

Дослідження проведені на білих нелінійних щурах-самцях масою 145-180г. В трьох групах по 7 щурів вивчали вплив 10, 20 та 30-денного введення глутамату натрію в дозі 30 мг/кг 1 раз на добу, перорально (відповідає 2 г/людину).

У щурів після 10-денного введення ГН в слизовій оболонці товстої кишки знаходили вогнищеву помірну поліморфно-клітинну інфільтрацію слизової оболонки; повнокрів'я, стази еритроцитів в судинах. Після 20-денного введення ГН в епітеліальних клітинах слизової оболонки відмічались дистрофічні зміни; спостерігали зменшення кількості келихоподібних клітин; помірну поліморфно-клітинну інфільтрацію слизової оболонки; фібринозно-еритроцитарні тромби в капілярах слизової оболонки. В трьох випадках були знайдені ерозії. У щурів після 30-денного вживання ГН відмічали виражену поліморфно-клітинну інфільтрацію слизової оболонки; фібринозно-еритроцитарні тромби в судинах. В одному випадку знайдена виразка в стінці кишки. В двох випадках знайдені ознаки помірно вираженої дисплазії залоз слизової оболонки, а в одному випадку - виражена дисплазія з утворенням пласкої тубулярної аденоми.

В результаті досліджень встановлено, що тривале щодобове вживання ГН навіть у безпечних дозах призводить до виникнення морфологічних змін в стінці товстої кишки у вигляді вогнищевих запальних змін слизової оболонки, розладів кровообігу в стінці кишки, виникнення ерозивно-виразкових уражень, а також диспластичних змін, що може бути небезпечним в плані потенціювання канцерогенезу в слизовій оболонці товстої кишки.

Ключові слова: товста кишка, глутамат натрію, морфологічні зміни.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дослідження виконувались в

рамках наукової теми «Механізми реалізації адаптаційно-компенсаторних реакцій організму за умов розвитку різних патологій», № держ. реєстрації 0111U004648.

Вступ. Глутамат натрію (ГН) - широковідома харчова добавка Е 621 (MSG), яка надає стравам «м'ясний» смак. В той же час аніон глутамату, який належить до його складу, відіграє важливу роль в азотистому обміні, та є попередником таких речовин як ГАМК, альфа-кетоглутарат, глутамін. Також глутамінова кислота є одним з найважливіших нейромедіаторів в нервовій системі та належить до класу збуджуючих амінокислот [5, 11].

ГН вже впродовж тривалого часу використовують в продуктах харчування як підсилювач смаку. В Сполучених Штатах він визнаний безпечним. Тим не менш, ведуться дискусії відносно того, чи викликає вживання ГН з їжею якісь небажані реакції [8].

В Україні лише у 2000 р. після постанови Кабміну №342 від 17 лютого ГН внесли до переліку дозволених в Україні харчових добавок. Разом з тим, за останні 10 років зросла захворюваність населення на хвороби шлунково-кишкового тракту. Нині в Україні 40% дорослого населення і 10% дитячого мають проблеми з травленням.

Так як ГН є збуджуючою амінокислотою, збільшення його концентрації в синапсах в результаті вживання з їжею теоретично може призвести до підвищення збудження нейронів. Схожі зміни можуть призвести до змін деяких показників життєдіяльності, в тому числі і поведінки. У великих дозах глутамат здатен нанести значної шкоди здоров'ю [13, 14].

За даними досліджень останніх років стало відомо, що вченим вдалося відкрити молекулярний сигнальний механізм, який дає старт мієлінізації нейронів. З'ясувалося, що початок процесу мієлінізації дає активне виділення аксоном глутамату. Проте, доведено, що в певних концентраціях глутамат може викликати дуже сильні збудження і некроз нервових клітин [3, 19].

ГН використовується в більшості харчових технологій як харчова добавка і кількість його вживання практично неконтрольований процес. На сьогодні немає достовірних даних, які б показували в яких дозах і при яких умовах ГН шкідливий для здоров'я. Дослідження показали, що надлишок глутамату може провокувати розвиток гіпертонії й інсультів, хвороби Альцгеймера та аномалії розвитку нервової системи, збільшення маси тіла, зниження серцевої діяльності [7, 16, 17].

Наукові дискусії щодо безпечності вживання ГН розпочалися у 1968 р. після публікацій в англійському медичному журналі даних, що натрієва сіль глютамінової кислоти може бути причиною багатьох хвороб. Ці захворювання були об'єднані терміном «синдром китайського ресторану», симптомами якого є різкий біль у шлунку і грудях або голові, почервоніння обличчя, підвищення температури тіла, посилене потовиділення [10].

За результатами деяких досліджень, вільні солі глютамінової кислоти дуже швидко всмоктуються в шлунково-кишковому тракті, що може призвести до різких стрибків рівня глутамату в плазмі крові. Деякі вчені стверджують, що схожі піки можуть негативно впливати на нейрони, призводячи до судомної активності чи депресії. При внутрішньовенному введенні ГН може викликати загибель клітин в певних районах ЦНС, особливо навколо шлуночків мозку та гіпоталамусу, де найменше розвинений гематоенцефалічний бар'єр [4]. При проведенні експерименту виявлено, що введення у великих дозах перорально чи інтраперитонеально ГН новонародженим щурам чи мишам (0–14 днів) може призвести до гострої нейрональної дегенерації гангліозних клітин сітківки та різноманітних перивентрикулярних структур мозку, таких як дугоподібне ядро гіпоталамусу. Пошкодження гіпоталамусу, а особливо його дугоподібного ядра тягне за собою зміну виділення нейротрансмітерів, що може призвести до значного зниження репродуктивної функції [2, 12]. Також введення великих доз глутамату може сприяти зниженню фертильності у щурів. Репродуктивна дисфункція була виявлена як у самок, так і у самців. Дослідження впливу глутамату на пам'ять проводились на новонароджених курчатах. В ході експерименту курчатам вводили глутамат натрію (4,0 mM). Вченими був зроблений висновок, що глутамат може пригнічувати процеси відновлення в пам'яті [9, 15].

Метою даного дослідження стало вивчення морфологічних змін слизової оболонки товстої кишки щурів під дією ГН.

Матеріал і методи дослідження. Дослідження проводили на щурах з дотриманням нормативів Конвенції з біоетики Ради Європи 1997 р., Євро-

пейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей, загальним етичним принципам експериментів на тваринах, ухвалених Першим національним конгресом України з біоетики (вересень 2001 р.), інших міжнародних угод та національного законодавства у цій галузі [6]. Тварин утримували в умовах акредитованого віварію згідно зі «Стандартними правилами з упорядкування, устаткування та утримання експериментальних біологічних клінік (віваріїв)». Прилади, що використовувалися для наукових досліджень, підлягали метрологічному контролю.

Дослідження проведені на білих нелінійних щурах-самцях масою 145–180 г. В кожній групі було по 7 тварин. У трьох досліджуваних групах вивчали вплив 10, 20 та 30-денного введення глутамату натрію в дозі 30 мг/кг 1 раз на добу, перорально (відповідає 2 г/людину, які вважають безпечною дозою для здоров'я). Глутамат натрію розчиняли у 0,5 мл питної водопровідної дехлорованої води кімнатної температури. Щурам трьох контрольних груп вводили впродовж 10, 20, 30 діб 0,5 мл питної водопровідної дехлорованої води. Тварин виводили з експерименту летальною дозою уретану (3г/кг, внутрішньоочеревино). Фрагменти товстої кишки фіксували у 10% розчині нейтрального формаліну, далі проводили за загальноприйнятими методиками; парафінові зрізи товщиною 4–5 мкм зафарбовували гематоксиліном-еозинном. Для дослідження гістологічних препаратів використовували мікроскоп Olympus BX-41 ("Olympus Europe GmbH", Японія).

Результати дослідження та їх обговорення.

В контрольних групах щурів, що не отримували глутамату натрію, стінка товстої кишки була нормальної гістологічної будови з добре розвиненими криптами. Призматичний епітелій слизової високій; клітини з чіткими контурами; ядра клітин добре візуалізуються, помірно гіперхромні; дистрофічні зміни практично відсутні. Спостерігалась значна кількість келихоподібних клітин зі світлою цитоплазмою. Морфофункціональний стан епітелію слизової оболонки у значній мірі визначається вмістом келихоподібних клітин, які виділяють слизистий секрет, що полегшує проведення харчових мас по кишечнику. У власній пластинці слизової оболонки знаходяться дифузно розміщені лімфоцити, лімфоїдні скупчення і лімфоїдні фолікули, що відносяться до місцевої імунної системи. У підслизовій оболонці, яка представлена пухкою волокнистою сполучною тканиною, розташовуються нервові і судинні елементи. М'язова оболонка представлена циркулярним і поздовжнім шарами гладких м'язів.

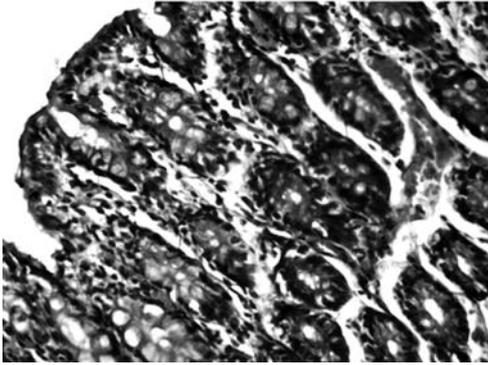


Рис. 1. Стінка товстої кишки – помірна поліморфно-клітинна інфільтрація, в слизовій оболонці. Забарвлення гематоксиліном–еозином. Зб. х400

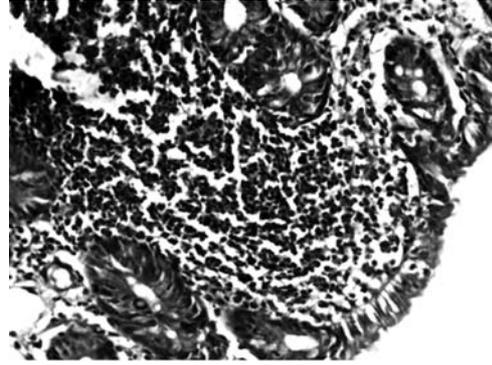


Рис. 2. Стінка товстої кишки - скупчення лімфоцитів в слизовій оболонці з утворенням лімфоїдного фолікула. Забарвлення гематоксиліном–еозином. Зб. х400

У щурів після 10-денного введення глутамату натрію в слизовій оболонці товстої кишки виявили помірний набряк слизової оболонки, вогнищеву помірну інфільтрацію слизової оболонки лімфоцитами, гістіоцитами, плазматичними клітинами. Келихоподібні клітини з великою кількістю слизу (рис. 1). Відмічали повнокрів'я, стази еритроцитів в судинах слизової і підслизової оболонок.

Після 20-денного введення глутамату в епітеліальних клітинах слизової оболонки відмічались дистрофічні зміни у вигляді зернистої, вакуолізованої цитоплазми; у багатьох клітинах спостерігались зменшення кількості цитоплазми і збільшення розмірів ядра. Місцями визначались епітеліальні клітини з ознаками деструкції – епітеліоцити без чітких контурів, ядра з ознаками конденсації хроматину; в цитоплазмі клітин знаходились великі оптично порожні вакуолі, що є проявом порушення процесів обміну в клітинах з подальшою загибеллю клітин за механізмом апоптозу.

Спостерігали зменшення кількості келихоподібних клітин; помірну поліморфно-клітинну інфільтрацію слизової оболонки, вогнищеву підслизової оболонок. Місцями знаходили ділянки скупчення лімфоїдних клітин по типу формування лімфоїдних

фолікулів (рис. 2), що свідчить про активізацію відповіді місцевої імунної системи. Відмічали також фібринозно-еритроцитарні тромби в капілярах слизової оболонки, що є початковими проявами розладів кровообігу в стінці кишки (рис. 3). В трьох випадках були знайдені ерозії - дефекти слизової оболонки із руйнуванням ворсин, поліморфно-клітинною інфільтрацією з лімфоцитів, гістіоцитів, плазматичних клітин, сегментоядерних нейтрофілів (рис. 4).

У щурів після 30-денного вживання глутамату відмічалась вогнищева виражена поліморфно-клітинна інфільтрація з лімфоцитів, гістіоцитів, плазматичних клітин, поодиноких сегментоядерних нейтрофілів слизової оболонки. Відмічались фібринозно-еритроцитарні тромби в судинах слизової і підслизової оболонок, як прояви розладів кровообігу. В одному випадку в стінці кишки була знайдена виразка - дефект до м'язового шару стінки (рис. 5). В двох випадках були знайдені ознаки помірно вираженої дисплазії залоз слизової оболонки, а в одному випадку - виражена дисплазія з утворенням пласкої тубулярної аденоми в слизовій оболонці товстої кишки (рис. 6). Дані зміни є етапами розвитку неопластичних процесів.

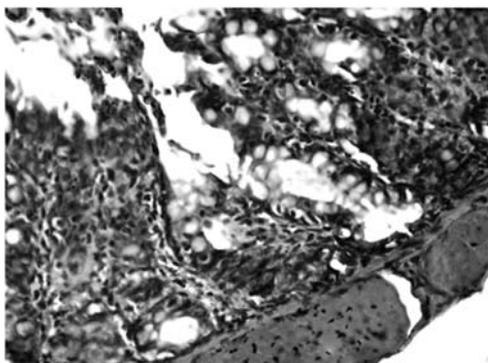


Рис. 3. Стінка товстої кишки - фібринозно-еритроцитарні тромби в просвіті судин. Забарвлення гематоксиліном–еозином. Зб. х400

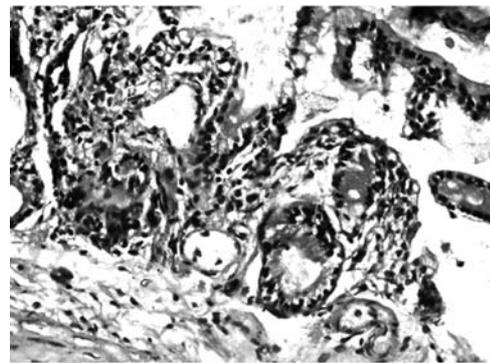


Рис. 4. Стінка товстої кишки - ерозія. Забарвлення гематоксиліном–еозином. Зб. х400

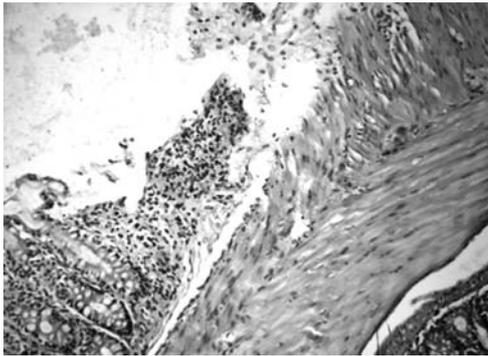


Рис. 5. Стінка товстої кишки - край виразки. Забарвлення гематоксиліном–еозином. Зб. х200

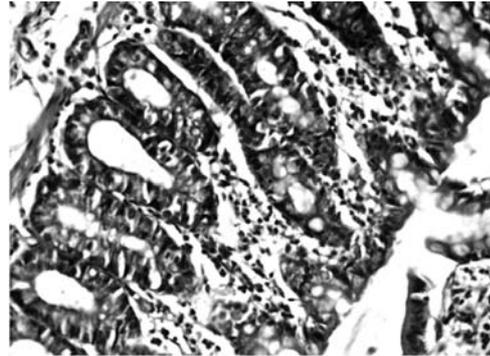


Рис. 6. Стінка товстої кишки - група залоз з дисплазією по типу формування пласкої аденоми. Забарвлення гематоксиліном–еозином. Зб. х400

Висновки та перспективи подальших досліджень. Тривале щодобове вживання глутамату натрію навіть у безпечних дозах призводить до виникнення морфологічних змін в стінці товстої кишки у вигляді вогнищевих запальних змін слизової оболонки, розладів кровообігу в стінці кишки,

виникнення ерозивно-виразкових уражень, а також диспластичних змін, що може бути небезпечним в плані потенціювання канцерогенезу в слизовій оболонці товстої кишки, однак це потребує подальшого вивчення.

References

1. Bahriy MM, Dibrova VA, Popadynets OH, Hryshchuk MI. *Metodyky morfolohichnykh doslidzhen*. Vinnytsya: Nova knyha, 2016. 328 s. [Ukrainian].
2. Dubovaya GA, Dubovaya YuN, Tatarenko DP. Vliyanie glutamata natriya na zhivye organizmy. *Visnik LNU imeni Tarasa Shevchenka*. 2013; 19 (278). 149-54. [Russian].
3. Karavaev EN, Popova IYu, Kichigina VF, Vliyanie glutamata na aktivnost neyronov medialnoy septalnoy oblasti in vitro. *Fundam issledovaniya*. 2005; 3: 18–22. [Russian].
4. Kuznetsov SL, Mushkambarov VL, Goryachkina VL. *Atlas po gistologii, tsitologii i embriologii*. M: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo, 2007. 600 s. [Russian].
5. Kurbat MN. L-Glutamat: sovremennyy vzglyad na izvestnyuyu aminokislotu. *Neyrokhimiya*. 2009; 26 (3): 202-7. [Russian].
6. Maltsev VI, Belousov DYU. Eticheskaya otsenka metodik provedeniya issledovaniy. *Ezhenedelnik Apteka*. 2001; 34: 35. [Russian].
7. Martsinkevich EV. Vliyanie dlitel'nogo potrebleniya glutamata natriya na serdechnuyu deyatelnost krysa. *XIX Mezgorodskaya nauchnaya konferentsiya molodykh uchenykh «Aktualnye problemy patofiziologii»*, 10–11 aprelya, Sankt-Peterburg, 2013. SPb, 2013. s. 29. [Russian].
8. Petrenko AS, Sukhanov BP. Praktika ispolzovaniya biologicheskii aktivnykh dobavok k pishche v zarubezhnykh stranakh (na primere SShA). *Voprosy pitaniya*. 2011; 80 (1): 55-63. [Russian].
9. Salyha NO. Aktyvnist hlutationovoi systemy antyoksydantnoho zakhystu v shchuriv za diyi L-hlutaminovoi kysloty. *Ukrainskyi biokhimichnyi zhurnal*. 2013; 85 (4): 40-7. [Ukrainian].
10. Falalyeyeva TI, Kukharskyi VM, Berehova TV. Vplyv tryvaloho vvedennya hlutamatu natriyu na strukturno-funktsionalnyi stan shlunka ta masu tila shchuriv. *Fiziol zhurn*. 2010; 56 (4): 102-10. [Ukrainian].
11. Falalyeyeva TM, Berehova TV, Shtanova LYa. Hlutamatni retseptory ta yikh rol u rehulyatsiyi sekretsiyi kysloty v shlunku (ohlyad literatury). *Ekspyrym ta klin fiziolohiya ta biokhimiya*. 2007; 2 (37): 53-9. [Ukrainian].
12. Cao Y, Song G. Purinergic modulation of respiration via medullary raphe nuclei in rats. *Respir Physiol & Neurobiol*. 2007; 155 (2): 114-20. DOI: 10.1016/j.resp.2006.04.013.
13. Collison KS, Zaidi MZ, Saleh SM, Inglis A, Mondreal R, Makhoul NJ, Bakheet R, Burrows J, Milgram NW, Al-Mohanna FA. Effect of trans-fat, fructose and monosodium glutamate feeding on feline weight gain, adiposity, insulin sensitivity, adipokine and lipid profile. *Br J Nutr*. 2011; 24: 1-10. DOI: 10.1017/S000711451000588X.
14. Beyreuther K, Biesalski HK, Fernstrom JD, Grimm P, Hammes WP, Heinemann U, Kempfski O, Stehle P, Steinhart H, Walker R. Consensus meeting: monosodium glutamate—an update. *Eur J Clin Nutr*. 2007; 61: 304 - 13. DOI: 10.1038/sj.ejcn.1602526.
15. Sukhotina IA, Dravolina OA, Novitskaya Y, Zvartau EE, Danysz W, Bespalov AY. Effects of mGlu1 receptor blockade on working memory, time estimation, and impulsivity in rats. *Psychopharmacology*. 2008; 196: 211-20. DOI 10.1007/s00213-007-0953-2.

16. Onema OO, Farombi EO, Emerole GO, Ukoha AI, Onyeze GO. Effect of vitamin E on monosodium glutamate induced hepatotoxicity and oxidative stress in rats. *Indian. J Biochem Biophys.* 2006; 43 (1): 20-4.
17. Leshchenko IV, Shevchuk VH, Falalieieva TM, Beregova TV. The influence of long-term monosodium glutamate feeding on the structure of rats pancreas. *Fiziol Zh.* 2012; 58 (2): 59–65.

УДК 612.335:613.29:613.392.7

**СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ В СТЕНКЕ
ТОЛСТОГО КИШЕЧНИКА ПРИ УСЛОВИЯХ ВВЕДЕНИЯ ГЛУТАМАТА НАТРИЯ**

Коленченко О. А., Фалалеева Т. М., Берегова Т. В., Курык Е. Г.

Резюме. Цель исследования - изучить морфологические изменения слизистой толстой кишки крыс под действием глутамата натрия (ГН).

Исследования проведены на белых нелинейных крысах-самцах массой 145-180г. В трех группах по 7 крыс изучали влияние 10, 20 и 30-дневного введения глутамата натрия в дозе 30 мг / кг 1 раз в сутки перорально (соответствует 2 г / человека).

У крыс после 10-дневного введения ГН в слизистой толстой кишки находили очаговой умеренную полиморфно-клеточную инфильтрацию слизистой; полнокровие, стазы эритроцитов в сосудах. После 20-дневного введения ГН в эпителиальных клетках слизистой отмечались дистрофические изменения; наблюдали уменьшение количества бокаловидных клеток; умеренную полиморфно-клеточную инфильтрацию слизистой; фибринозно-эритроцитарные тромбы в капиллярах слизистой оболочки. В трех случаях были найдены эрозии. У крыс после 30-дневного применения ГН отмечали выраженную полиморфно-клеточную инфильтрацию слизистой; фибринозно-эритроцитарные тромбы в сосудах. В одном случае найдена язва в стенке кишки. В двух случаях обнаружены признаки умеренно выраженной дисплазии желез слизистой, а в одном случае - выраженная дисплазия с образованием плоской тубулярной аденомы.

Длительное ежедневное употребление ГН даже в безопасных дозах приводит к возникновению морфологических изменений в стенке толстой кишки в виде очаговых воспалительных изменений слизистой оболочки, расстройств кровообращения в стенке кишки, возникновение эрозивно-язвенных поражений, а также диспластических изменений, что может быть опасным в плане потенцирование канцерогенеза в слизистой толстой кишки.

Ключевые слова: толстая кишка, глутамат натрия, морфологические изменения.

UDC 612.335:613.29:613.392.7

**Structural-Functional Changes in the Colon's Wall
under Conditions of Sodium Glutamate Usage**

Kolenchenko O., Falalyeyeva T., Beregova T., Kurik O.

Abstract. *The purpose of the study is to examine morphological changes of mucosa of rats' colon under the influence of monosodium glutamate (MSG).*

Materials and methods. Studies were conducted on white nonlinear male rats weighing 145-180 g. In three groups, 7 rats were examined towards the effect of 10, 20 and 30-day usage of sodium glutamate at a dose of 30 mg/kg once daily, orally (corresponding to 2 g/animal).

Research results. After 10 days of GH usage in rats, mucous membranes were found a moderate polymorphic-cellular infiltration; hyperfluid, stasis of erythrocytes in vessels. After 20 days of GH usage in the epithelial cells of the mucosa, dystrophic changes were observed; there was a decrease in the number of glass-shaped cells; moderate polymorphic-cell infiltration of the mucosa; fibrinous erythrocytic thrombi in the capillaries of the mucous membrane. Erosion was found in three cases. In rats after 30 days of GH use marked polymorphic-cell infiltration of the mucosa; fibrinous erythrocytic thrombi in the vessels. In one case, the ulcer was found in the gut wall. In two cases, signs of moderate dysplasia of the glands of the mucus have been found, and in one case, pronounced dysplasia with the formation of flat tubular adenoma.

Conclusions. Long-term daily MSG usage even in safe doses leads to morphological changes in the colon wall in the form of focal inflammatory changes in the mucous membrane, disorders of the circulatory system in the intestine wall, erosive and ulcerative lesions, as well as dysplastic changes, which may be dangerous in terms of potentiation of carcinogenesis in the mucous membrane of the large intestine.

Keywords: large intestine, sodium glutamate, morphological changes.

Стаття надійшла 21.09.2017 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs02.05.044

УДК 611.34.018.1:616-089.843-092.9].08

Лазарик О. Л.¹, Стеблянюк В. В.², Григор'єва О. А.¹

МОРФОЛОГІЧНІ ЗМІНИ КЛІТИННОГО СКЛАДУ СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ ТОВСТОЇ КИШКИ ПІСЛЯ НАКЛАДАННЯ РІЗНИХ ВИДІВ АНАСТОМОЗІВ В ЕКСПЕРИМЕНТІ

¹Запорізький державний медичний університет

²Запорізька медична академія післядипломної освіти

alexandra.lazarik@gmail.com

У роботі досліджено клітинний склад слизової оболонки низхідної ободової кишки щурів в ділянці анастомозу на 3-ю, 7-у, 14-у, 21-у і 30-у добу після операції. Досліджено 2 групи тварин: перша – щури, яким накладався товстокишковий анастомоз однорядовим швом, з використанням шовного матеріалу «Вікріл 5.0». Тваринам другої групи, після накладення однорядного шва, додавали сучасний адгезив для тканин «Катсил». Виявлено, що використання адгезиву для тканин «Катсил», за рахунок бактеріальної та гемостатичної дії, знижує інфікування стінки кишки бактеріями, що сприяє більш швидкому стиханню запальної реакції, після ушкодження і більшої активності відновлювальних процесів в даній ділянці.

Ключові слова: щури, товстокишковий анастомоз, адгезив «Катсил», запалення, клітини слизової оболонки.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота є фрагментом НДР «Реактивність органів новонароджених після дії антигенів та факторів різної природи у внутрішньоутробному періоді», № держ. реєстрації 0115U003875.

Вступ. Відомо, що неспроможність кишкових швів, є небезпечним ускладненням хірургічних операцій з летальністю до 68% [4]. При цьому, 45–69% з них обумовлені гнійно-септичними ускладненнями, найбільш важким з яких є перитоніт, що розвивається внаслідок інфікування черевної порожнини мікроорганізмами з просвіту кишкової трубки [2]. Невирішеною залишається проблема аргументованого вибору техніки кишкового шва. В хірургічній практиці, під час оперативних втручань на порожнистих органах, одним з найважливіших етапів операції є формування надійного анастомозу. Такий анастомоз повинен бути простим для створення, не містити сторонніх включень уздовж лінії шва, з ідеально виповненим гемостазом, бути біологічно та фізично герметичним та загоюватись первинним натягом. Досвід проведення оперативних втручань на порожнистих органах демонструє недостатність

вживання лише швів під час створення анастомозу, через високий ризик зсування країв оболонок відносно один одного, потрапляння в анастомоз чужерідних включень та бактерій, що перешкоджає створенню достатнього гемостазу та відновленню судинного русла, значній некротизації тканин та затримці формування рубцю [2]. Це створює ймовірність розвитку неспроможності швів в ранньому післяопераційному періоді, що є небезпечним ускладненням даного типу оперативних втручань.

Використання в абдомінальній хірургії різноманітних способів виконання хірургічного шва, який накладається для створення анастомозів на всьому протязі шлунково - кишкового тракту, вимагає вивчення особливостей розвитку відновлювальних змін в залежності від способу накладення анастомозу, виявлення загальних закономірностей репаративного процесу. Морфогенез тканин, способи і механізми відновлення порушених функцій в зоні з'єднання кишкової стінки особливо актуальні у зв'язку з тим, що саме від них залежить формування якісного анастомозу, який визначає долю оперованого хворого [4]. Відомо, що слизова оболонка трубчастих органів, окрім виконуваних функцій, приймає активну участь в імунних процесах, які спостерігаються в шлунково-кишковій системі в нормі та патології. Саме сюди з венул підслизової основи, в першу чергу, мігрують клітини імунної системи, які приходять в товсту, а саме в низхідну ободову кишку. Тому вивчення динаміки клітинного складу слизової оболонки в зоні сполучення тканин товстої кишки допоможе глибше зрозуміти процеси, що відбуваються в ділянці низхідної ободової кишки на різних термінах після накладання анастомозу.

Мета дослідження. Вивчити динаміку клітинного складу слизової оболонки низхідної ободової кишки щурів після накладання товстокишкового анастомозу.

Об'єкт і методи дослідження. Експериментальні дослідження проводили з дотриманням етичних норм (Directive 86/609/EEC) положень Європейської конвенції про захист безхребетних

тварин, які використовуються для експериментів та наукових цілей (2005) та «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах» (2013).

Об'єктами дослідження послужили ділянки низхідної ободової кишки статевозрілих білих щурів лінії Вістар. Щурам робили поперечне розсічення ободової кишки, після чого, накладали однорядові шви крізь усі оболонки органу. В роботі досліджено 2 групи тварин: перша – тварини, яким накладався товстокишковий анастомоз однорядовим швом, з використанням шовного матеріалу «Вікріл 5.0». Тваринам другої групи після накладання однорядового шва, додавали сучасний адгезив для тканин «Катсил». Для контролю використовували ділянки низхідної ободової кишки інтактних тварин. Щурів виводили з експерименту на 3-ю, 7-у, 14-у, 21-у та 30-ту добу після операції. У тварин, що були забиті на 3-ю добу після операції, з лінії анастомозу брали матеріал для бактеріологічного дослідження. Виділяли: факультативно-анаеробні бактерії родини *Enterobacteriaceae Klebsiella pneumonia*, аеробні бактерії родини *Pseudomonaceae*, факультативно-анаеробні бактерії роду *Staphylococcus*, факультативно-анаеробні β -гемолітичні стрептококи, факультативно-анаеробні бактерії роду *Acinetobacter*, факультативно-анаеробні бактерії роду *Enterococcus E. faecalis*, гриби роду *Candida* та спороутворюючі анаеробні бактерії *Clostridium spp.* Для гістологічного дослідження шматочки товстої кишки фіксували в розчині 10% формаліну, потім зневоднювали їх у висхідній батареї спиртів та заливали у воск-каучук-парафін (1:1:20). Гістологічні зрізи забарвлювали гематоксилином та еозіном. За допомогою програмного продукту AxioVision, підраховували кількість клітин епітелію, бокаловидних екзокриноцитів, клітин з фігурами мітозу, лімфоцитів та нейтрофільних гранулоцитів слизової оболонки низхідної ободової кишки в ділянці анастомозу на абсолютну площу в 1000 мкм².

Результати досліджень та їх обговорення.

На третю добу після створення анастомозу у щурів першої експериментальної групи на передній черевній стінці видно лінійної форми післяопераційний шов, завдовжки 4см, без ознак запалення. Стан товстої кишки задовільний. Здуття не відмічається. Брижа та брижові судини у нормі. Порушення кровообігу та ділянок некрозу візуально не виявлено. Ззовні поверхня кишки гладка, блідо-рожевого кольору. Стінка кишки прозора, крізь неї визначається її вміст. За результатами бактеріологічного дослідження низхідної ободової кишки в ділянці анастомозу факультативно-анаеробних бактерій родини *Enterobacteriaceae Klebsiella pneumonia* було виявлено $>10^5$, аеробних бактерій родини *Pseudomonaceae* – $5,5 \times 10$, факультативно-анаеробних бактерій роду *Enterococcus E. Faecalis* – 7×10 , що свідчить про забрудненість черевної по-

рожнини мікроорганізмами, здатними викликати запальні процеси та зашкоджувати нормальному формуванню з'єднання тканин. В епітеліальному шарі слизової оболонки низхідної ободової кишки експериментальних щурів першої групи переважають дистрофічні та деструктивні процеси. Помітно значну деформацію крипт. Спостерігається набухання та десквамація епітеліальних клітин на краях слизової оболонки. В зоні анастомозу виявляються клітини епітелію зміненої форми. Видно велику кількість гинучих епітеліоцитів, що знаходяться на поверхні крипт, та разом з нейтрофільними лейкоцитами складають основу некротичних мас. Абсолютна кількість незмінених клітин епітелію на 1000 мкм² на цьому терміні дорівнює $60,74 \pm 1,1$, що значно менше за норму, та є наслідком дистрофічних процесів в стінці органу. Кількість бокалоподібних екзокриноцитів також знижується і складає $10,37 \pm 0,73$ клітин на 1000 мкм². В нижній частині та небагато уздовж крипт товстої кишки зустрічаються клітини з фігурами мітозу. Вони служать джерелом регенерації для епітеліальних клітин. У щурів, що віднесені до першої групи експерименту через три доби після проведення операції в ділянці анастомозу низхідної ободової кишки виявлено незначне збільшення кількості таких клітин, відносно норми, до $6,67 \pm 0,62$ на 1000 мкм². Вони виявляються в своїй більшості в глибині крипт, що вказує на мобілізацію епітеліального шару до відновлення. На всьому протязі товстої кишки між епітеліальними клітинами зустрічаються лімфоцити. Їх кількість на абсолютну площу складала $7,4 \pm 0,7$ клітин, що незначно більше, ніж у інтактних щурів, та свідчить про активацію імунних процесів в слизовій оболонці товстої кишки внаслідок запалення. Для гострого запалення в більшості випадків характерний розвиток нейтрофільного лейкоцитозу. На першому етапі запального процесу це пов'язано з активацією гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи, що веде до мобілізації пристінкового пулу нейтрофілів в системі циркуляції [1]. У щурів першої експериментальної групи, на третю добу після оперативного втручання в слизовій оболонці низхідної ободової кишки видно значне скупчення нейтрофільних лейкоцитів до $48,89 \pm 1,23$ клітин на абсолютну площу. Вони інфільтрують епітеліальний шар ділянки анастомозу товстої кишки, утворюючи значні скупчення разом з некротично зміненою тканиною навколо шовного матеріалу та на краях з'єднаних поверхонь рани.

В групі тварин, яким під час накладання анастомозу на низхідну ободову кишку, після зшивання тканин шовним матеріалом «Вікріл», ззовні додавали сучасний адгезив для тканин «Катсил», за результатом бактеріологічного дослідження ділянки анастомозу низхідної ободової кишки на 3-ю добу після операції видно, що кількість бактерій менша, ніж в групі щурів, де адгезив не використовувався,

антигенпрезентуючих клітин. Запальна інфільтрація епітеліального шару слизової оболонки в ділянці з'єднання тканин спадає. Кількість нейтрофілів зменшується, і становить $36,3 \pm 1,18$ клітин на 1000 мкм^2 .

З чотирнадцятої доби після створення анастомозу щурів першої експериментальної групи в слизовій оболонці низхідної ободової кишки спостерігається зона дефекту, що закрита новоутвореним однорядним епітелієм. По краях ранового каналу ступінь диференційовки епітелію вища, ніж в центральній його ділянці. В новоствореному епітеліальному шарі присутня невелика кількість коротких деформованих крипт та значна кількість сполучнотканинної строми. Кишкові крипти знаходяться на грануляційній тканині майбутнього рубця, що формується в підслизовій основі слизової оболонки кишки. Кількість епітеліальних клітин на цьому терміні складає $68,15 \pm 1,71$ клітин на площу в 1000 мкм^2 . Це вірогідно більше за попередній термін, та вказує на відновлювальні процеси цього шару слизової оболонки кишки. Кількість бокалоподібних клітин незначно зменшується до $7,4 \pm 0,75$ клітин на 1000 мкм^2 , за рахунок недостатньої швидкості формування екзокринної функції епітелію на фоні переважання проліферативних процесів. Значно, в порівнянні із попереднім терміном спостереження, збільшується кількість клітин з фігурами мітозу і складає $17,03 \pm 1,8$ клітин на абсолютну площу, що свідчить про активні проліферативні процеси в зоні анастомозу у щурів даної групи. Кількість міжепітеліальних лімфоцитів вірогідно менша за попередній термін і становить $16,3 \pm 1,17$, що вказує на зниження запальної реакції тканин в стінці органу. Лейкоцитарна інфільтрація в слизовій оболонці зменшується. Кількість нейтрофілів дорівнює $24,44 \pm 0,79$ клітин на 1000 мкм^2 . Такі дані дають можливість говорити про заміну неспецифічної запальної реакції тканин при пошкодженні, механізмами специфічного імунітету, та запуск процесів більш високого рівня, що має велике значення у відновленні стінки органу.

В групі тварин, яким під час створення анастомозу ззовні додавався адгезив, на другому тижні після проведення операції, в слизовій оболонці низхідної ободової кишки розвивається повна епітелізація даного шару. В зоні сполучення епітелію епітелій більш диференційований, ніж в першій експериментальній групі тварин, має більшу кількість крипт. Новостворений епітелій виразкового дефекту представлений, невеликого ступеню зрілості, однорядним епітелієм, крипти недостатньо сформовані, їх строма інфільтрована лімфоцитами. В базальних відділах крипт спостерігаються значна кількість дрібних малодиференційованих епітеліальних елементів, що щільно прилягають друг до друга. Кількість клітин епітелію тут дорівнює $79,26 \pm 1,16$ на 1000 мкм^2 , що вірогідно перева-

жає такий показник в попередній групі, та свідчить про більш ранній перехід до стадії проліферації. Зберігається підвищена секреція бокалоподібних клітин товстокишкового епітелію слизової оболонки низхідної ободової кишки щурів другої групи експерименту, на чотирнадцяту добу після операції, їх секрет має неоднакову щільність. Їх кількість складає $8,15 \pm 0,78$ клітин на абсолютну площу та $6,11\%$. Кількість клітин з фігурами мітозу, лімфоцитів та нейтрофілів в слизовій оболонці товстої кишки, у тварин другої експериментальної групи, зменшується, як в порівнянні з попереднім терміном, так і з першою експериментальною групою і становить $13,33 \pm 0,69$, $14,07 \pm 1,16$ і $18,52 \pm 0,85$ клітин на площу в 1000 мкм^2 відповідно. Таке зменшення кількості даних клітин вказує на помітне зниження запальної реакції тканин та запобігання надмірного розростання клітин епітеліального шару під час стадії проліферації.

В подальшому, **з двадцять першої доби** після операції у щурів першої експериментальної групи зона анастомозу, як і раніше виявлялася, як поглиблення з боку слизової оболонки. Видно реепітелізацію виразкового дефекту, зона якого закрита двома видами епітелію, що контактують між собою на середині колишньої виразки. Новостворений кишковий епітелій має меншу висоту клітин. Ступінь диференціювання новоствореного епітелію неоднакова. Кишкові крипти скорочені, деякі розширені та деформовані. Їх строма інфільтрована лімфоцитами. Збільшується кількість клітин епітелію і бокалоподібних екзокриноцитів до $87,4 \pm 1,58$ і $13,34 \pm 0,84$ на 1000 мкм^2 відповідно, та різниця з показниками норми залишається вірогідною. Клітин з фігурами мітозу, лімфоцитів та нейтрофільних гранулоцитів стає вірогідно менше. Їх кількість складає $14,07 \pm 1,26$, $11,12 \pm 1,04$ та $8,15 \pm 0,78$ на абсолютну площу відповідно, що свідчить про завершення запальних процесів в даній ділянці та поступове відновлення стінки органу після альтерації.

В другій експериментальній групі тварин, яким додавався адгезив, через три тижні після оперативного втручання ділянка анастомозу визначалася за невеликим поглибленням між двома складками слизової оболонки. Зона сполучення епітелію знаходиться на середині рубцю, що утворився в підслизовій основі. Кількість крипт збільшується. Запальна реакція майже не визначається. Кількість епітеліальних клітин становить $95,56 \pm 1,04$ на 1000 мкм^2 , що приближується до норми. Кількість бокалоподібних екзокриноцитів зростає до $14,81 \pm 0,94$, що значно більше за попередній термін, але не має вірогідної різниці з першою групою щурів. Вірогідно, як в порівнянні із попереднім терміном, так і з тваринами першої групи зменшується кількість клітин з фігурами мітозу, лімфоцитів та нейтрофілів та сягає $8,89 \pm 0,77$, $9,63 \pm 0,75$ і

4,44±0,59 на площу в 1000 мкм² відповідно. Такі зміни свідчать про більш швидку дію репаративних процесів у тварин даної групи.

На тридцять добу після створення анастомозу у щурів обох груп відзначається майже повна відсутність запальної реакції та завершення відновлювальних процесів в слизовій оболонці низхідної ободової кишки. Кількість клітин, що підраховували в слизовій оболонці в першій експериментальній групі приближується до інтактних тварин, та майже сягає норми в другій групі експерименту. Можна відзначити, що в першій групі експерименту зона сполучення епітеліального шару слизової оболонки виглядає, як ущільнена складка, що утворена більшою кількістю строми та небагато виступає в просвіт кишки. Така ділянка у щурів другої експериментальної групи майже не виявляється, що вказує на більш якісну реепітелізацію слизової оболонки товстої кишки та запобігання виникнення патологічних процесів з боку просвіту органу.

Таким чином, аналіз гістологічних змін показав, що при загоєнні товстокишкового анастомозу відзначається однотипна стандартна послідовність патологічних процесів. Перша стадія характеризується розвитком гострого запалення в зоні сполучення. Переважаючими клітинами в складі запального інфільтрату є нейтрофільні лейкоцити, найбільший рівень яких виявляється в першій групі експериментальних тварин. Вірогідно менший рівень даних клітин відзначається в другій експериментальній групі щурів, та наприкінці цієї стадії їх кількість ще більше зменшується, що свідчить про стихання гострих запальних змін та перехід до наступної стадії – початку відновлювальних процесів. Вона характеризується епітелізацією слизових оболонок. Перш за все активується покриваюча функція епітелію, він виростає з країв рани, проростаючи під некротизовані поверхні та вистилає грануляційну тканину, що формується в підслизовій основі слизової оболонки. Закриття виразкового дефекту є важливим етапом репаративного періоду, що запобігаючи подальшому інфікуванню глибоких шарів, створює умови для нормального формування рубцю. В групі щурів, під час накладання анастомозу яким використовували лише шовний матеріал «Вікріл» регенерація епітелію спостерігається пізніше, ніж в групі, з додаванням адгезиву.

Повна епітелізація слизової оболонки у щурів другої експериментальної групи спостерігається через два тижні після операції, тоді як у щурів, що віднесені до першої групи, цей процес затягується до двадцять першої доби, що пов'язано з більшим запальним процесом, значнішим інфікуванням глибоких шарів стінки органу та більш тривалим переходом до наступної стадії. Також в першій експериментальній групі помітна затримка диференціювання клітин епітелію, що триває довгий час, аж до закінчення експерименту. В другій групі експерименту перетворення епітеліальних ентероцитів в типові циліндричні клітини починається вже на чотирнадцяту добу та до третього тижня післяопераційного періоду основна маса новоутвореного епітелію має більшу ступінь зрілості, ніж в попередній групі тварин.

Висновки

1. Процес загоєння ділянки анастомозу проходить типові стадії запалення в результаті альтерації тканин органу.
2. Використання адгезиву для тканин забезпечує менше інфікування слизової оболонки бактеріальною флорою, що підтверджується на третю добу після операції зниженням на поверхні ділянки анастомозу кількості факультативно-анаеробних бактерій родини *Enterobacteriaceae* *Klebsiella pneumonia* до 10², аеробних бактерій родини *Pseudomonaceae* – >10³, та факультативно-анаеробних бактерій роду *Enterococcus* *E. Faecalis* – >10³.
3. У тварин, яким додавався адгезив, спостерігаються більш раннє, вже з чотирнадцятої доби післяопераційного періоду, відновлення слизової оболонки, на фоні швидшого, вже з сьомої доби стихання запальних процесів, а саме: зменшення осередків некрозу та запального інфільтрату навколо них, зокрема нейтрофільних гранулоцитів до 36,3±1,18 клітин на 1000 мкм², на відміну від першої експериментальної групи, в якій кількість даних клітин склала 43,7±1,23 на абсолютну площу, припинення дистрофічних процесів та спадання набряку в стінці кишки.

Перспективи подальших досліджень. В подальшому планується використання сучасного адгезиву для тканин в клінічній хірургічній практиці. Також, планується експериментальне дослідження інших додаткових матеріалів для зміцнення анастомозів.

References

1. Belozyorov IV. Dinamika izmeneniy ultrastruktur kletok slizistoy obolochki tolstoy kishki krysa v oblasti anastomoza v usloviyakh modelirovannoy venoznoy ishemii. *Svit med ta biol.* 2013; 3: 9-13. [Russian].
2. Basalay VM, Menshikov SA, Fedoruk DA, i dr. Vliyanie vida kishhechnogo shva na regenerativnye protsessy v zone kishhechnogo anastomoza. *Voennaya meditsina.* 2014; 2: 31-3. [Russian].
3. Budashev VP, Grigoryev YeG, Tsibikov EP, i dr. Vozmozhnosti, rezultaty i perspektivy zashchity kishhechnogo shva pri pomoshchi gubki «algipor» v usloviyakh rasprostranennogo gnoynogo peritonita. *Byulleten VSNTs SO RAMN.* 2007; 5 (57): 30-3. [Russian].
4. Semenyuta AA, Goldberg OA, Novozhilov VA, i dr. Dinamika reпаратivnykh protsessov v oblasti mezhkishhechnogo anastomoza, sformirovannogo s pomoshchyu razlichnykh vidov kishhechnogo shva v eksperimente. *Vestnik eksper i klin khir.* 2011; IV (1): 130-3. [Russian].

5. Nizov ON, Minaev TR, Karshiev ShG, i dr. Ispolzovanie biologicheskogo kleya «Katsil» v khirurgicheskom lechenii povrezhdeniy kisti i ran litsevoy oblasti. *Vestnik ekstr med.* 2008; 3: 62-4. [Russian].

УДК 611.34.018.1:616–089.843–092.9].08

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ КЛЕТЧНОГО СОСТАВА СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ТОЛСТОЙ КИШКИ ПОСЛЕ НАЛОЖЕНИЯ РАЗНЫХ ВИДОВ АНАСТОМОЗОВ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Лазарик А. Л., Стеблянко В. В., Григорьева Е. А.

Резюме. В работе исследован клеточный состав слизистой оболочки нисходящей ободочной кишки крыс в области анастомоза на 3-е, 7-е, 14-е, 21-е и 30-е сутки после операции. Исследовано 2 группы животных: первая – крысы, которым накладывался толстокишечный анастомоз однорядным швом, с использованием шовного материала «Викрил 5.0». Животным второй группы, после наложения однорядного шва, добавляли современный адгезив для тканей «Катсил». Выявлено, что использование адгезива для тканей «Катсил», за счет бактериального и гемостатического действия, снижает инфицирование стенки кишки бактериями, что способствует более быстрому стиханию воспалительной реакции, после повреждения и большей активности восстановительных процессов в данной области.

Ключевые слова: крысы, толстокишечный анастомоз, адгезив «Катсил», воспаление, клетки слизистой оболочки.

UDC 611.34.018.1:616–089.843–092.9].08

Morphological Changes in Melting Tissue Cell Composition of Tasting Folk after Setting of Different Anastomosis Species during the Experiment

Lazarik O., Steblyanko V., Grigorieva O.

Abstract. In current study the cellular composition of the mucous membrane of the descending colon of rats in the area of anastomosis was studied on the 3rd, 7th, 14th, 21st and 30th days after the operation. Two groups of animals were examined: the first one – rats – with a single-seated colostomy anastomosis, using the suture material Vikril 5.0". The animals of the second group, after applying a single-row seam, added a modern adhesive for Katsil fabrics. It was revealed that the use of an adhesive for Katsil tissues, due to bacterial and homeostatic action, reduces bacterial infection of the intestinal wall, which contributes to a faster abating of the inflammatory reaction, after damage and greater activity of the reducing processes in this area.

It is well-known that the inability of intestinal sutures is a dangerous complication of surgical operations with a mortality rate of up to 68%. In this case, 45–69% of them are caused by purulent-septic complications, the most severe of which is peritonitis, which develops as a result of abdominal cavity infection with microorganisms from the lumen of the intestinal tube. The problem of efficient choice of intestinal seams is still unresolved. In surgical practice, during surgical interventions on hollow organs, one of the most important stages of the operation is the formation of reliable anastomosis.

The analysis of histological changes showed that the hemorrhage of the colon anastomosis is marked by the same type of standard sequence of pathological processes. The first stage is characterized by acute inflammation development in the area of communication. The predominant cells in the inflammatory infiltrates are neutrophilic leukocytes, the highest levels of which were found in the first group of experimental animals. It is believed that the lower level of these cells was observed in the second experimental group of rats, and at the end of this stage, their number decreased even more, indicating a reduction of acute inflammatory changes and the transition to the next stage – the beginning of recovery processes. It was characterized by epithelization of mucous membranes. First of all, the covering function of the epithelium was activated, it grew from the edges of the wound, sprouting under necrotic surfaces and lining the granulation tissue formed in the submucosal mucosa. The closure of the ulcerative defect was an important stage in the reparative period, preventing further infiltration of the deep layers, creates conditions for the normal formation of the scar. In a group of rats, during the anastomosis overlay, which was used only by the suture material Vikril regeneration of the epithelium was observed later than in the group, with the addition of adhesive. Complete epithelization of the mucous membrane in the rats of the second experimental group occurred two weeks after the operation, whereas in rats classified in the first group, this process was delayed until the twenty-first day, which was associated with a larger inflammatory process, a more significant infection of the deep layers of the body wall and a longer transition to the next stage. Also, in the first experimental group there was a noticeable delay in the differentiation of epithelial cells, which lasted for a long time, until the end of the experiment. In the second experiment group, the transformation of epithelial enterocytes into typical cylindrical cells began at the fourteenth day and to the third week of the postoperative period.

Key words: rats, colonic anastomosis, Katsil adhesive, inflammation, mucosal cells.

Стаття надійшла 24.09.2017 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs02.05.050

УДК 616.314.13+616.314.18]-092.9:615.33

Любченко О. В., Северин Л. В.

ВПЛИВ ПРЕПАРАТІВ АНТИБАКТЕРІАЛЬНОЇ ДІЇ НА ПОКАЗНИКИ МІНЕРАЛІЗАЦІЇ ПУЛЬПИ НА ТЛІ КАРІЕСОГЕННОГО РАЦІОНУ У ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИХ ТВАРИН

Харківська медична академія післядипломної освіти

larisa_severin@hotmail.com

Стаття присвячена дослідженню впливу антибактеріальних препаратів на стан мінералізації твердих тканин та пульпу зуба у експериментальних тварин на тлі карієсогенного раціону. З'ясовано, що прийом антибактеріальних препаратів різних груп по-різному впливає на мінералізацію пульпи зуба. Доведено, що карієсогенний раціон приводить до розвитку карієсогенної хвороби у експериментальних тварин. Виявлено зниження мінералізуючого індексу пульпи зубів при експериментальному карієсі зубів. Досліджено, що антибактеріальний препарат сумамед найменш негативно впливає на ураженість зубів карієсом.

Ключові слова: експеримент, щури, карієсогенна дієта, антибактеріальні препарати, карієс.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота є фрагментом НДР «Удосконалення профілактики, лікування та реабілітації хворих на стоматологічну патологію на тлі зниженої неспецифічної резистентності, обумовленої антропогенними та біохімічними макро- та мікроелементами з використанням фармакотерапії, клітинної терапії та фізичних факторів», № держ. реєстрації 0117U000599.

Вступ. Сьогодні карієс зубів є однією з найбільш поширених хвороб, і люди продовжують бути чутливими до нього протягом усього життя [14]. Проте карієс може бути зупинений, оскільки його можливо вилікувати на ранніх стадіях. Але самостійно вилікуватися він не може, тож каріозна хвороба без належного лікування прогресує, аж поки зуб не буде зруйнований [11]. Множинний карієс у ранньому віці часто ускладнюється неналежним способом вигодовування: штучним та нічним годуванням і тяжкою інфекцією, викликаною стрептококом *Mutans* [12, 13, 15]. У патогенезі карієсу зубів вирішальну роль відіграє мікробний фактор, від якого залежить утворення зубного нальоту, молочної кислоти і деструктивних ферментів, що в сукупності призводять до розвитку каріозного ураження [1, 4, 8]. Високовуглеводиста дієта сприяє погір-

шенню стану ротової порожнини. Запобігання множинного карієсу також вимагає вирішення соціально-економічних чинників, з якими стикається багато сімей, у яких він є ендемічним. На сьогодні є вкрай важливим систематичний аналіз інформації про множинний карієс і дослідження причин появи карієсу в ранньому віці.

У сучасних схемах лікування загальносоматичних хвороб найчастіше використовуються антибактеріальні препарати (АП) для уникнення розповсюдження вогнища запалення та його ускладнень. На сьогоднішній день дослідження впливу АП на стан ротової порожнини знаходиться на периферії уваги дослідників. Їх призначення при тяжких соматичних та хронічних рецидивуючих захворюваннях різних органів та систем є найбільш поширеною практикою навіть у немовлят, тож використовуються майже всі групи АП, що випускаються в формі суспензії. Як відомо, через безконтрольне вживання АП, які чинять досить вагомий вплив на загальний стан організму, викликають дисбактеріоз кишківника та дисбіози порожнини рота, загалом призводять до зниження загального імунітету. Тож при зниженні загальних комплексів захисту організму змінюється і можливість протистояти каріозній хворобі, що й провокує множинні ураження твердих тканин зубів. Окрім того, змінюється мікробний склад слини та її фізико-хімічні властивості, що сприяє погіршенню стану ротової порожнини в цілому.

Метою даного дослідження стало визначення впливу антибактеріальних препаратів на стан твердих тканин зуба та пульпу зуба у експериментальних тварин на тлі КГР.

Матеріали та методи дослідження. Експеримент був проведений на 36 самцях білих щурів лінії Вістар місячного віку середньою масою $40 \pm 4,5$ г, розподілених на 6 рівних груп.

Перша група тварин знаходилась на стандартній дієті віварію (СДВ); друга – на карієсогенному раціоні (КГР) Стефана (яка включає 50% цукру) [9]; третій групі тварин, які знаходились на карієсогенному раціоні, давали АП цефалоспоринового ряду

(цефікс) в дозі 20 мг/кг; четверта група – карієсогенна дієта та препарат групи макролідів (сумамед) в дозі, встановленій виробником, – 25 мг/кг; п'ята група знаходилась на карієсогенній дієті та препараті пеніцилінового ряду з інгібітором В-лактамаз (амоксиклав) у дозі 40 мг/кг; та шоста група – щури з карієсогенною дієтою та препаратом групи лінкозамідів (лінкоміцин) у дозі 60 мг/кг.

Препарати вводили з питною водою з урахуванням необхідної дози і кількості споживаної води. Через 1 місяць тварин виводили з експерименту під тіопенталовим наркозом (20 мг/кг) шляхом тотального кровопускання з серця [3, 6], оцінювали вплив на емаль, ступінь і глибину уражень карієсом зубів [7], активність кислої та лужної фосфатази у пульпі зуба та мінералізуючий індекс (МІ) за їх співвідношенням [3, 9, 10].

В експериментальних дослідженнях на тваринах оцінювався вплив карієсогенної дієти та її поєднань з різними групами антибактеріальних препаратів, що використовуються при лікуванні хронічних рецидивуючих захворювань. Дозування підібрані у відповідності з їх терапевтичними дозами, пропонуваними розробниками.

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) [2].

Всі результати досліджень оброблені статистично з використанням комп'ютерної програми Statistica 6.1 для оцінки похибки і достовірності їх відмінностей [5].

Результати дослідження та їх обговорення.

Утримання щурів на раціоні м'якої консистенції і з високим рівнем цукру протягом місяця суттєво відобразилась на показниках активності ЛФ, яка майже в 50 разів перевищує активність КФ.

У пульпі різців тварин, що знаходились на СДВ, активність ЛФ досить висока і складає 2320±160 мк-кат/кг, а активність ЛФ під впливом карієсогенного раціону у щурів 2-ї групи проявляє явну тенденцію до зниження і складає 2010±210 мк-кат/кг (p>0,05). Це зниження реєструється навіть при введенні АП щурам 3-6 груп (ЛФ у третій групі склала 1750±200, p<0,05, p₁>0,3; у четвертій –1970±200, p>0,05 p₁>0,5; у п'ятій –1820±170, p>0,05, p₁>0,3; у шостій –1990±120, p>0,05, p₁>0,5). Найбільш виражено знижує активність ЛФ пульпи цефікс. Низька активність ЛФ пульпи свідчить про зменшення інтенсивності процесів мінералізації твердих тканин зубів, тож цефікс найбільше впливає на процеси мінералізації пульпи.

У таблиці 1 представлені результати визначення активності лужної та кислої фосфатази пульпи різців щурів, які отримували КГР і різні АП.

Таблиця 1 – Вплив антибактеріальних препаратів на активність кислої та лужної фосфатази пульпи зубів щурів, які отримували карієсогенний раціон (M±m, n=6 в кожній групі)

№ п/п	Група	Лужна фосфатаза, мк-кат/кг	Кисла фосфатаза, мк-кат/кг
1	перша	2320±160	39,5±1,0
2	друга	2010±210 p>0,05	55,2±2,0 p<0,001
3	третя	1750±200 p<0,05 p ₁ > 0,3	51,7±1,7 p<0,001 p ₁ >0,05
4	четверта	1970±200 p>0,05 p ₁ >0,5	49,5±2,1 p<0,01 p ₁ >0,05
5	п'ята	1820±170 p>0,05 p ₁ >0,3	53,2±1,9 p<0,001 p ₁ >0,3
6	шоста	1990±120 p>0,05 p ₁ >0,5	57,7±1,6 p<0,001 p ₁ >0,05

Примітки: p – в порівнянні з групою 1; p₁ – в порівнянні з групою 2.

Активність КФ пульпи, навпаки, достовірно зростає у щурів, які отримували КГР – 55,2±2,0, p<0,001, підвищується лише на тлі введення лінкоміцину – 57,7±1,6, p<0,001, p₁>0,05, і проявляє тенденцію до зниження на тлі введення амоксицилаву (53,2±1,9, p<0,001, p₁>0,3), цефіксу (51,7±1,7, p<0,001, p₁>0,05) та істотно знижується на тлі введення сумамеду, що складає 49,5±2,1, p<0,01, p₁>0,05. Як відомо, активність КФ відображає ступінь деструктивних процесів у твердих тканинах зубів і кістковій тканині, оскільки здійснює її демінералізацію. Тож лінкоміцин посилює активність КФ і демінералізацію твердих тканин зуба.

Розрахований за співвідношенням активностей ЛФ/КФ мінералізуючий індекс пульпи зубів істотно знижується у щурів, які отримували КГР (рис.). Введення антибіотиків дещо знижує МІ пульпи, за винятком сумамеду, який достовірно підвищує цей індекс у щурів на тлі КГР.

Утримання щурів на раціоні м'якої консистенції і з високим рівнем цукру протягом місяця привело до достовірного збільшення інтенсивності каріозної хвороби, кількості каріозних порожнин (7,5±0,3, p<0,001) та глибини ураження зубів (8,8±0,5, p<0,001) в порівнянні з групою на СДВ – 5,5±0,3, 5,8±0,3 відповідно. Одержані результати визначення ураженості зубів карієсом у щурів, які отримували КГР і АП, представлені в табл. 2.

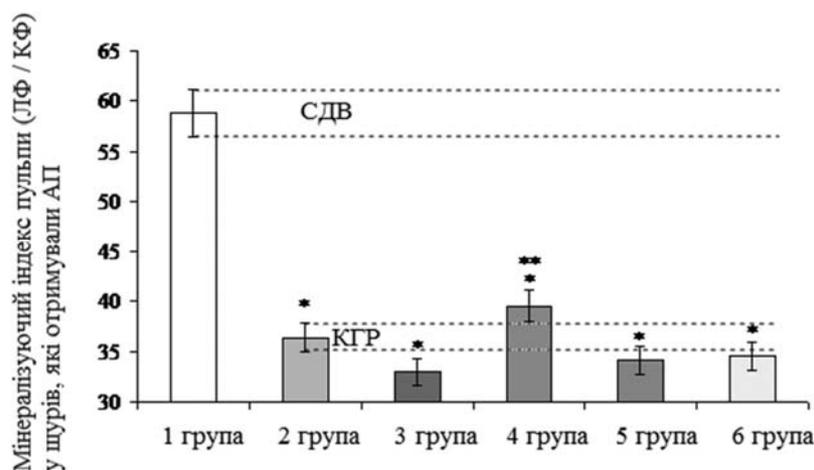


Рис. Мінералізуючий індекс пульпи у щурів, які отримували антибактеріальні препарати

Примітки: * – $p < 0,05$ в порівнянні з «СДВ», ** – $p < 0,05$ в порівнянні з «КГР»

Найнижчі показники кількості каріозного процесу зареєстровані після застосування сумамеду ($6,0 \pm 0,6$, $p > 0,3$, $p_1 < 0,05$), а найвищі – після цефіксу ($7,0 \pm 0,6$, $p < 0,05$, $p_1 > 0,05$), а лінкоміцину та амоксиклаву $6,2 \pm 0,6$, $p > 0,05$, $p_1 < 0,05$ та $6,2 \pm 0,5$, $p > 0,05$, $p_1 < 0,05$ відповідно.

Таблиця 2 – Вплив антибактеріальних препаратів на ураженість зубів каріесом у щурів, які отримували карієсогенний раціон, ($M \pm m$, $n=6$ в кожній групі)

№ п/п	Група	Число каріозних уражень на 1 щура	Глибина каріозних уражень (бали)
1	перша	$5,5 \pm 0,3$	$5,8 \pm 0,3$
2	друга	$7,5 \pm 0,3$ $p < 0,001$	$8,8 \pm 0,5$ $p < 0,001$
3	третя	$7,0 \pm 0,6$ $p < 0,05$ $p_1 > 0,05$	$7,8 \pm 0,8$ $p > 0,05$ $p_1 > 0,05$
4	четверта	$6,0 \pm 0,6$ $p > 0,3$ $p_1 < 0,05$	$6,2 \pm 0,8$ $p > 0,05$ $p_1 < 0,02$
5	п'ята	$6,2 \pm 0,5$ $p > 0,05$ $p_1 < 0,05$	$6,9 \pm 0,7$ $p > 0,05$ $p_1 < 0,05$
6	шоста	$6,2 \pm 0,6$ $p > 0,05$ $p_1 < 0,05$	$6,8 \pm 1,2$ $p > 0,05$ $p_1 > 0,05$

Примітки: p – в порівнянні з групою 1; p_1 – в порівнянні з групою 2.

Глибина каріозних уражень за показниками склала $5,8 \pm 0,3$ у групі з СДВ, $8,8 \pm 0,5$, $p < 0,001$ у групі з КГР, $7,8 \pm 0,8$, $p > 0,05$, $p_1 > 0,05$ у групі з введенням цефіксу, $6,2 \pm 0,8$, $p > 0,05$, $p_1 < 0,02$ – у групі з сумамедом, $6,9 \pm 0,7$, $p > 0,05$, $p_1 < 0,05$ – у групі з амоксиклавом і $6,8 \pm 1,2$, $p > 0,05$, $p_1 > 0,05$ у групі з лінкоміцином. Тож КГР достовірно збільшує ступінь каріозного процесу у щурів, а введення АП дещо знижує ураженість зубів каріесом, проте не приводить до стану 1 групи з СДВ.

Висновки

1. Карієсогенний раціон приводить до розвитку карієсогенної хвороби у експериментальних тварин.
2. Прийом антибактеріальних препаратів різних груп по-різному впливає на мінералізацію пульпи зуба експериментальних тварин на тлі карієсогенного раціону.
3. При експериментальному карієсі зубів спостерігається зниження мінералізуючого індексу пульпи зубів, який достовірно менше виражений лише в групі з сумамедом, а інші антибактеріальні препарати далі його погіршують.
4. Антибактеріальний препарат сумамед найменш негативно впливає на ураженість зубів каріесом, але погіршує процеси мінералізації в пульпі.

Перспективи подальших досліджень. Дані проведеного дослідження стануть основою для подальшого вивчення впливу цих та інших факторів розвитку каріозної хвороби та перспективним напрямом для вдосконалення існуючих профілактичних заходів.

References

1. Denga OV, Kovalchuk VV, Makarenko OA. Eksperimentalnoe obosnovanie profilaktiki kariesa zubov u detey doshkolnogo vozrasta. *Visnik stomatologiyi*. 2014; 1 (86): 20-4. [Russian].
2. *Zakon Ukrainy "Pro zakhyst tvarin vid zhorstokogo povodzhennya"* iz zminami i dopovnenniyami, vnesenimi Zakonami Ukraini vid 15 grudnya 2009 roku № 1759-VI vid 16 zhovtnya 2012 roku № 5456-VI, ta vid 22 chervnya 2017 roku № 2120-VIII [Ukrainian].

3. Levitskiy AP, Makarenko OA, Khodakov IV, Zelenina YuV. Fermentativniy metod otsinki stanu kistkovoї tkanini. *Odeskiy medichniy zhurnal*. 2006; 3: 17-21. [Ukrainian].
4. Leontev VK, Mamedova LA. Evolyutsiya predstavleniy o prichinakh vozniknoveniya kariеса zubov. *Stomatologiya*. 2000; 1: 68-72. [Russian].
5. Trukhacheva NV. *Matematicheskaya statistika v mediko-biologicheskikh issledovaniyakh s primeneniem paketa Statistika*. M: GEOTAR-Meditsina, 2012. 379 s. [Russian].
6. Nikolaeva AV. *Vliyaniye nekotorykh neyrotropnykh sredstv na sostoyaniye tkaney pri razdrashenii verkhnego sheynogo simpaticeskogo uzla*: avtoref. dis. ... kand. med. nauk, Abstr. PhDr. (Med.). Kharkovskiy meditsinskiy institut. Kharkov; 1967. 29 s. [Russian].
7. Pokrovskiy VN, Spirands IV, Taradayko IV, Davydova IM, Tsaryov VN. Eksperimentalnye modeli izucheniya kariеса na zhivotnykh. *Immunologiya kariеса, perspektiva sozdaniya vaksiny*. *Stomatolog*. 2009; 3: 34-9. [Russian].
8. Tereshina TP, Kosenko KM, Levitskiy AP, Mozgova NV, Bliznyuk GO. *Eksperimentalne vivchennya toksichnoi diyї ta spetsifichnoi efektyvnosti zasobiv dlya doglyadu za porozhniynu rota: metodichni rekomendatsiyi*. K: DFTs MOZ Ukraini, 2003. s. 22-3. [Ukrainian].
9. Levitskiy AP, Makarenko OA, Denga OV, Sukmanskii OI, et al. *Eksperimentalnye metody issledovaniya stimulyatorov osteogeneza: metodicheskie rekomendatsii*. K: GFTs MOZ Ukrainy, 2005. 50 s. [Russian].
10. Lowry OH, Rosebrough NJ, Farr AL, Randall RJ. Protein measurement with Folin phenol reagent. *Biol Chem*. 1951; 193 (1): 265-75.
11. Kagihara LE, Niederhauser VP, Stark M. Assessment, management, and prevention of early childhood caries. *Journal of the American Academy of Nurse Practitioners*. 2009; 21 (1): 1–10. DOI: 10.1111/j.1745-7599.2008.00367.x.
12. Kawashita Y, Fukuda H, Kawasaki K, Kitamura M, Hayashida H, Furugen R, Fukumoto E, Iijima Y, Saito T. Pediatrician recommended use of sports drinks and dental caries in 3-year old children. *Community Dental Health*. 2011; 28 (1): 29-33.
13. Kawashita Y, Fukuda H, Kawasaki K, Kitamura M, Hayashida H, Furugen R, Fukumoto E, Iijima Y, Saito T. Dental caries in 3-year-old children is associated more with child-rearing behaviors than mother-related health behaviors. *Journal of Public Health Dentistry*. 2009; 69 (2): 104-10. DOI: 10.1111/j.1752-7325.2008.00107.x.
14. Selwitz RH, Ismail AI, Pitts NB. Dental caries. *Lancet*. 2007; 369 (9555): 51–9. DOI: 10.1016/S0140-6736(07)60031-2.
15. Zhang Q, Zou J, Yang R, Zhou X. Remineralization effects of casein phosphopeptide-amorphous calcium phosphate cream on artificial early enamel lesions of primary teeth. *International Journal of Paediatric Dentistry*. 2011; 21 (5): 374-81. DOI: 10.1111/j.1365-263X.2011.01135.x.

УДК 616.314.13+616.314.18]-092.9:615.33

**ВЛИЯНИЕ ПРЕПАРАТОВ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОГО ДЕЙСТВИЯ
НА ПОКАЗАТЕЛИ МИНЕРАЛИЗАЦИИ ПУЛЬПЫ НА ФОНЕ
КАРИЕСОГЕННОГО РАЦИОНА У ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ЖИВОТНЫХ**

Любченко О. В., Северин Л. В.

Резюме. Статья посвящена исследованию влияния антибактериальных препаратов на состояние минерализации твердых тканей и пульпу зуба у экспериментальных животных на фоне кариесогенного рациона. Определено, что прием антибактериальных препаратов разных групп по-разному влияет на минерализацию пульпы зуба. Доказано, что кариесогенный рацион приводит к развитию кариесогенной болезни у экспериментальных животных. Выявлено снижение минерализующего индекса пульпы зубов при экспериментальном кариесе зубов. Исследовано, что антибактериальный препарат суммамед наименее негативно влияет на поражение зубов кариесом.

Ключевые слова: эксперимент, кариесогенный рацион, антибактериальные препараты, крысы, кариес.

UDC 616.314.13+616.314.18]-092.9:615.33

**Influence of Antibacterial Action Medicines on Pulp Mineralization Indicators
on the Background of a Cariesogenic Ration in Experimental Animals**

Lyubchenko O., Severin L.

Abstract. The article concerns the investigation of the effect of antibacterial drugs on the state of mineralization of hard tissues and tooth pulp in experimental animals against a background of cariogenic diet. It is determined that the use of antibacterial drugs of different groups affects the mineralization of the tooth pulp in different ways. It is proved that the cariogenic diet leads to the development of cariogenic disease in experimental animals. A decrease in the mineralizing index of tooth pulp in experimental dental caries was detected. It was investigated that the antibacterial drug summed least has a negative effect on tooth decay with caries.

Nowadays it is extremely important to analyze systematically existing data on multiple caries of the study of the causes of caries at an early age. Multiple caries at early age is often compounded by an inappropriate way of feeding: artificial and nocturnal feeding and a severe infection caused by the Mutans streptococcus. In the pathogenesis of dental caries, the microbial factors can cause the formation of dental plaque, lactic acid and destructive enzymes, which together result in the development of carious lesions, plays a decisive role.

Evaluated the impact of medications usage on dental status and development of new preventive methods to stop caries is an important task for scientific and practical stomatology. In modern treatments for general-somatic illnesses, antibiotic drugs (AD) are most commonly used to avoid the spreading of inflammation and its predisposition. During the chronic diseases treatment, as well as chronic recurrent diseases of other organs and systems at an early age, almost all groups of AD, produced in the form of a suspension, are used. Thus, the study of the AD effect on the oral cavity draws the attention of researchers. Therefore, the purpose of this study is to examine the AP effect on the state of tooth' solid tissues, pulp, bone tissue.

Materials and methods of research. During the experiment 36 males of white rats of the Vistar line (in the age of one month) with an average weight of 40 ± 4.5 g were divided into 6 equal groups. The first group of animals was on a standard vivarium diet (SDV), the second – on Stephen's cariesogenic diet (CGD), which includes high carbohydrate content, the third group of animals that were on cariesogenic diet, got antibacterial drug (AD) cephalosporin 20 mg/kg, the fourth group – CGD and macrolide drug in the dose prescribed by the manufacturer – 25 mg/kg group was on the fifth CGD and drugs along with penicillin-lactamase inhibitor in a dose of 40 mg/kg and sixth group – rats with CGD and lincosamides group AP at a dose of 60 mg/kg. AD was put in drinking water, taking into account the necessary dose and quantity of water consumed. After 1 month, the animals were withdrawn from the experiment under thiopental anesthesia (20 mg/kg) by total bloodletting from the heart, the degree and depth of lesions of caries of the teeth were evaluated, and the activity of acid and alkaline phosphatase and pulp mineralization index. In experimental animal studies, the effect of CGD and its combinations with different AD groups used in the treatment of chronic recurrent diseases was evaluated. AD dosage was selected according to their therapeutic doses proposed by the developers.

Conclusions: CGD leads to the cariesogenic disease development in experimental animals. CGD significantly increases degree of carious process in rats, and the AD introduction reduces tooth deficiency by caries, but does not result in the status of 1 group with SDV. AP acceptance of different groups had different effects on the mineralization of pulp tooth of experimental animals against the background of CGD. In the experimental caries of teeth, there was a decrease in the MI of the pulp, which was significantly less expressed only in the group with sumamed, and other AD further deteriorate it. AD Sumamed adversely affects the tooth decay by caries, but worsens the processes of mineralization in the pulp. Current research can serve the basis for further studies on different factors influence on caries disease development and can serve a promising direction for improving existing preventive measures.

Keywords: experiment, tooth filling, rat, antibacterial drugs, caries.

Стаття надійшла 21.09.2017 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs02.05.055

УДК 616.12-008.331.1:616-092.41-085:615.225.2.615.036.6

Нагорна О. О.

ВПЛИВ АНГІОЛІНУ НА ПОКАЗНИКИ КАРДІО- ТА СИСТЕМНОЇ ГЕМОДИНАМІКИ ПРИ ХРОНІЧНІЙ СЕРЦЕВІЙ НЕДОСТАТНОСТІ У КРОЛІВ

Національний медичний університет ім. О. О. Богомольця, Київ

E.nagornaya@ukr.net

В зв'язку з тим, що при хронічній серцевій недостатності має місце пониження біодоступності оксиду азоту та підвищення його деградації були досліджені препарати, у яких може проявлятися ендотеліопротекторна властивість. Подібний вплив певною мірою можуть мати препарати, які призначають при лікуванні хронічної серцевої недостатності, такі як інгібітори АПФ, блокатори рецепторів ангіотензину II. Був визначений також опосередкований ендотеліопротекторний вплив у метаболітотропних засобів – похідних бурштинової кислоти, мельдонію, аргініну. З метою створення ефективного метаболітотропного ендотеліопротектору прямої дії в НВО «Фарматрон» був синтезований лікарський засіб «Ангіолін». Була встановлена дія ангіоліну на показники оксиду азоту та тіолдисульфідної системи в міокарді щурів при хронічній серцевій недостатності. Метою роботи було дослідження впливу ангіоліну на показники кардіо- та системної гемодинаміки при хронічній серцевій недостатності у кролів.

Ключові слова: ангіолін, мілдронат, хронічна серцева недостатність, показники кардіо- та системної гемодинаміки, ендотеліозалежні механізми регуляції.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дана робота є фрагментом НДР «Експериментальне обґрунтування комбінованого застосування кардіотропних препаратів», № держ. реєстрації 0111U009417.

Вступ. Визначення патогенетичних мішеней при хронічній серцевій недостатності сприяє пошуку лікарських засобів цілеспрямованого впливу на ключові показники функції і метаболізму міокарду з метою підвищення результативності лікування цієї патології [1]. При хронічній серцевій недостатності паралельно порушуються показники кардіогемодинаміки, які визначають насосну функцію серця і у відповідь на пониження серцевого викиду також показники системної гемодинаміки, що пов'язані зі зростанням периферійного судинного опору [2, 4].

При даній патології спостерігається не тільки розвиток оксидативного і нітрозуючого стресу, але також ендотеліальної дисфункції, які запобігають адекватній регуляції кровообігу, мають пошкоджуючий вплив на клітинні мембрани і структуру ДНК, активність ензимів, транспорт електронів в мітохондріях та регуляторних білків клітин [3, 5, 6].

Мета дослідження. Встановити вплив ангіоліну на показники кардіо- та системної гемодинаміки кролів при хронічній серцевій недостатності.

Матеріали і методи дослідження. Дослідження, проведені на кролях породи Шиншила, масою 2,5–3,3 кг, утримання тварин та спостереження проводили згідно Рекомендацій Державного фармакологічного центру МОЗ України [7]. Тварин розміщували окремо в спеціалізованих клітках. Всі дослідні тварини були здорові, перебували в стані, що не впливав на рух експерименту. В дослідження не залучали тварин, коли вони не пройшли відповідний карантин. Експериментальні дослідження проводили з дотриманням етичних норм (Directive 86/609/EEC) положень Європейської конвенції про захист безхребетних тварин, які використовуються для експериментів та наукових цілей (2005) та «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах» (2013). У гострому експерименті (наркоз: уретан 1г/кг) після катетеризації лівого шлуночка серця реєстрували головні параметри кардіо- та системної гемодинаміки [8] – максимальний тиск лівого шлуночка (P_{max}), системний артеріальний тиск (САТ), частоту серцевих скорочень (ЧСС). Усі показники реєстрували на приладі HP VIRIKAUA component Monitoring System (Hewlett Packard, Німеччина), також розраховували серцевий індекс (СІ, мл/м²/хв), систолічний індекс (СІІ, мл/м²/хв), робочий ударний індекс лівого шлуночка (РУІЛШ, кг м/м²/хв). Робочий індекс лівого шлуночка (РІЛШ кг м/м²/хв), дебіт серця (Д, мл/с), ударний об'єм крові (УОК, мл), хвилинний об'єм крові (ХОК, мл/хв), загальний периферійний опір (ЗПСО, дм/см²). Хронічну серцеву недостатність (ХСН) у кролів моделювали внутрішньовенним введенням

Таблиця 1 – Вплив ангіоліну та мілдронату на показники кардіо- та системної гемодинаміки у кролів з ХСН на 35 добу експерименту

Група тварин	n	ЧСС, уд/хв	Рмах, мм.рт.ст.	САТ, мм.рт.ст.	ХОК, мл/хв	УОК, хв	СпІ, мл/м ² /хв
Інтактні	15	271±6,3	155±14	150±8,0	1,08±0,02	3,98±0,08	4509±221
ХСН(контроль)	6	288±7,2	144±7,8	166±7,2	0,86±0,02	3,02±0,06	4115±138
ХСН+мілдронат, 250 мг/кг	6	297±3,3 (+3,1%)	131±5,2* (+7%)	166±10,2 (0%)	0,77±0,03 (-10%)	2,59±0,02 (-14,2%)	4117±120 (+0,04%)
ХСН+ангіолін, 100 мг/кг	15	286±5,6	148±8,8** (+21%)	160±7,0 (-3,6%)	0,98±0,04** (+13%)	3,35±0,07** (+11%)	4284±262 (+4%)

Примітки: * – p<0,05 порівняно з контролем; ** – p<0,01 порівняно з мілдронатом.

доксорубіцину в кумулятивній дозі 15 мг/кг, поділеної на 6 ін'єкцій протягом 14 днів. В дослідженні застосовували доксорубіцин «Ебеве» 50 мг/25 мл (Ебеве Фарма Гефомюб ХНФГНГ, Австрія). Доксорубіцин розводили фізіологічним розчином згідно інструкції до 25 мл і вводили в дозі 2,5 мг/кг (0,125 мл/100 г) внутрішньовенно 1 раз на 2 доби протягом 14 днів. Ангіолін кролям вводили 1 раз на добу внутрішньошлунково в дозі 100 мг/кг у вигляді суспензії з Твіном-80 паралельно введенню доксорубіцину протягом 14 діб, а потім ще 21 день. Паралельно з ангіоліном вводили препарат мельдонію Мілдронат (АТ, Гріндекс, Латвія) внутрішньошлунково в дозі 250 мг/кг. Тварини були поділені на 4 групи: 1 група – інтактні (15 кролів), 2 група – контрольні, неліковані з ХСН, яким вводили фізіологічний розчин з Твіном-80 (6 кролів), 3 група – тварини з ХСН, яким вводили Ангіолін (15 кролів), 4 група – тварини з ХСН, яким вводили Мілдронат (6 кролів).

Результати досліджень оброблені з застосуванням статистичного пакету ліцензійної програми «STATISTICA®» for Windows 6.0 (StstSoft Inc NAXXR712D833213FANS), а також SPSS16.0, «Microsoft Excel 2003». Достовірність відмінностей між експериментальними групами оцінювали за допомогою t-критерію Стьюдента та u-критерію Уїтні-Манна. Для всіх видів аналізу статистично значимими вважали відмінності при p≤0,05.

Результати дослідження та їх обговорення.

На підставі отриманих даних встановлено, що у

кролів, яким моделювали хронічну серцеву недостатність на 35 добу порушуються показники кардіо- та системної гемодинаміки, пониження УОК на 24,1%, РІЛШ на 31,8% та РУІЛШ на 27,5% (табл. 1).

Також спостерігається підвищення САТ (+10,7%) та пониженні Рмах на 22,6% на фоні підвищення ЧСС (табл. 2).

Інші показники, які характеризують кардіо- та системну гемодинаміку мають тенденцію до пониження, крім ЗПСО, що стверджує порушення скорочень серця. Встановлено, що курсове (35 діб) введення паралельно і після формування ХСН Ангіоліну в дозі 100 мг/кг вело до нормалізації показників кардіо- та системної гемодинаміки. Так, РІЛШ зростає на 30%, РУІЛШ на 29,4%, Рмах на 21,3%. При введенні кролям аналогічним курсом Мілдронату в дозі 250 мг/кг викликало подальше падіння показників порівняно з групою контролю або показники достовірно не змінювалися. В групі тварин, яким вводили Мілдронат значення САТ були на рівні нелікованих тварин з ХСН. В групі тварин з ХСН, що отримували Ангіолін, спостерігалася тенденція до пониження ЧСС, в той же час як в групі тварин, яких лікували Мілдронатом цей показник зростає порівняно з групою нелікованих тварин. Мілдронат приводив до депресії цих показників гемодинаміки. Ангіолін не мав достовірно впливу на показник САТ у тварин з ХСН. В групі тварин, яких лікували ангіоліном, показник ЗПСО знизився на 10,7% порівняно з групою контролю, що свідчать про вплив препарату на ендотеліза-

Таблиця 2 – Вплив ангіоліну та мілдронату на показники кардіо- та системної гемодинаміки у кролів з ХСН на 35 добу експерименту

Група тварин	n	Д, мл/с	ЗПСО, дин/с/см ⁻⁵	РІЛШ, кг м/м ² /хв	РУІЛШ, кг м/м ² /хв
Інтактні	15	16,89±1,5	12834±1070	9435±850	34,84±2,8
ХСН(контроль)	6	14,33±0,4	15430±620	6432±934	25,1±2,3
ХСН+мілдронат, 250 мг/кг	6	14,22±0,3 (0%)	15549±470 (0%)	6300±702 (-2%)	24,2±2,8 (-3%)
ХСН+ангіолін, 100 мг/кг	15	15,46±0,3 (+7%)	13785±230** (-10,7%)	8300±900** (+29%)	32,5±3,1** (+29%)

Примітки: * – p<0,05 порівняно з контролем; ** – p<0,01 порівняно з мілдронатом.

лежні механізми регуляції судинного тону при ХСН. В групі тварин, які отримали Мілдронат, показник ЗПСО залишався на рівні контролю.

В результаті проведених досліджень виявлено, що курсове 35-добове введення ангіоліну в дозі 100 мг/кг внутрішньшлунково кролям паралельно та після формування хронічної серцевої недостатності, яка була викликана введенням доксорубіцину, вело до усунення дисфункції лівого шлуночка, що виражалось в підвищенні РІЛШ на 30%, а РУІЛШ на 29,4%, підвищенню тиску в лівому шлуночку на 21,3%, пониженню ЗПСО на 10,7%. Також ангіолін підвищував ХОК на 13%. Отримані дані щодо впливу ангіоліну порівняно з мілдронатом на показники кардіо- та системної гемодинаміки стверджують

переваги Ангіоліну перед Мілдронатом, щодо здібності відновлювати функціональну активність серця.

Висновки

1. При ХСН у кролів, що викликана введенням доксорубіцину встановлені порушення показників кардіо- та системної гемодинаміки, які характеризують скоротливу активність міокарду.
2. Ангіолін в дозі 100 мг/кг при внутрішньшлунковому введенні кролям з ХСН відновлює дисфункцію лівого шлуночка, що відображено зростанням РІЛШ на 30%, РУІЛШ на 29,4%, Рмах на 21,3%.

Перспективи подальших досліджень. Плануються подальші експериментальні порівняльні дослідження впливу ангіоліну з іншими, крім мілдронату, метаболітними ендотеліопротекторними засобами.

References

1. Voronkov LG. Progressirovanie khronicheskoy serdechnoy nedostatochnosti: opredelyayushchaya rol sistemnykh patofiziologicheskikh mekhanizmov *Sertseva nedostatnyst.* 2016; 2: 6-11. [Russian].
2. Manzel T, Gori A, Keaney JF, Maack C, Daiber A. Pathophysiological role of oxidative stress in systolic and diastolic heart failure and its therapeutic implications. *Eur Heart J.* 2015; 36: 2555-64. PMID: 26142467. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv305.
3. Sawyer DB, Sawyer DB, Liany CS, Colucci WB. *Oxidative and nitrositive stress in heart failure.* Heart Failure: Companion to Braunwald: Heart Disease Sewnd Edition-Sanders, 2011. p.185-97.
4. Shautsila E, Wringley BJ, Bisan AD, et al. Acontemporary view on endothelial function in heart failure. *Eur J Heart Failue.* 2012; 14: 873-81.
5. Kolesnyk YuM, Chekman IS, Mazur IA, ta in. Mekhanizmy rozvytku endotelialnoi dysfunktsiyi ta poshuk endotelioprotektoriv. *Zhurnal NAMN Ukrainy.* 2014; 20 (3): 289-99. [Ukrainian].
6. Nahorna OO, Byelenichev IF, Horchakova NO, ta in. Vplyv anhiolinu na pokaznyky tiol-dysulfidnoi systemy v miokardi shchuriv z khronichnoyu sertsevoyu nedostatnystyu. *Aktualni problemy suchasnoi medytsyny, Visnyk VDNZU «Ukrainska medychna stomatolohichna akademiya».* 2016; 17 (1): 248-54. [Ukrainian].
7. Stefanov AV. *Doklinicheskoe issledovanie lekarstvennykh sredstv.* Kiev: Avitsenna, 2002. 568s. [Russian].
8. Chekman IS, Horchakova NO, Nizhenkovska IV, ta in. *Vplyv rubomitsynu hidrokhlorydu na pokaznyky hemodynamiky u kroliv.* Liky. 2003; 5-6: 88-9. [Ukrainian].

УДК 616.12-008.331.1:616-092.41-085:615.225.2.615.036.6

ВЛИЯНИЕ АНГИОЛИНА НА ПОКАЗАТЕЛИ КАРДИО- И СИСТЕМНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У КРОЛИКОВ

Нагорная Е. А.

Резюме. При хронической сердечной недостаточности отмечается снижение биодоступности оксида азота и повышается его деградация. В связи с этим были исследованы препараты, у которых могут проявляться эндотелиопротективные свойства. Целью работы было исследование влияния Ангиолина на показатели кардио- и системной гемодинамики при хронической сердечной недостаточности у кроликов. Хроническую сердечную недостаточность у кроликов моделировали внутривенным введением доксорубицина. Ангиолин кроликам вводили 1 раз в сутки внутривенно в дозе 100 мг/кг в виде суспензии с твин-80 параллельно введению доксорубицина в течение 14 суток, а потом еще 21 день. Параллельно с Ангиолином вводили Милдронат внутривенно в дозе 250 мг/кг. Эндотелиопротективную активность препаратов определяли по изменениям основных параметров кардио- и системной гемодинамики. Установили, что в условиях хронической сердечной недостаточности у кроликов нарушаются показатели кардио- и системной гемодинамики, снижается ударный объем крови, рабочий индекс левого желудочка, рабочий ударный индекс левого желудочка. Установлено, что курсовое (35 суток) введение параллельно и после формирования хронической сердечной недостаточности Ангиолина в дозе 100 мг/кг привело к нормализации показателей кардио- и системной гемодинамики. Так введение ангиолина повышало рабочий индекс левого желудочка, рабочий ударный индекс левого желудочка, максимальное давление. Введение кроликам аналогичным курсом Милдроната вызвало дальнейшее падение показателей по сравнению с группой контроля или показатели достоверно не изменялись. Полученные данные о влиянии Ангиолина по сравнению с Милдронатом на показатели кардио- и системной гемодинамики подтверждают преимущество Ангиолина перед Милдронатом, по способности восстанавливать функциональную активность сердца.

Ключевые слова: ангиолин, милдронат, хроническая сердечная недостаточность, маркеры кардио- и системной гемодинамики, эндотелий-зависимые механизмы регуляции.

UDC 616.12-008.331.1:616-092.41-085:615.225.2.615.036.6

Angiotensin Influence on the Cardio and Systemic Hemodynamics Markers in the Rabbits with Chronic Cardiac Insufficiency**Nagorna O.**

Abstract. During the experiments on rabbits with chronic cardiac insufficiency simulation, modeled by intravenous doxorubicin cardiovascular abnormalities and systemic hemodynamics, next results were established. Angiotensin usage at a dose of 100 mg/kg restored the parameters that characterize the contractile function of the heart and have advantages over endothelioprotector of indirect action by mildronat.

Identifying the pathogenic targets in chronic cardiac insufficiency contributes to more effective searching drugs of targeted treatment of key indicators of myocardial metabolism function in order to improve the efficiency of this pathology treatment. In the chronic cardiac insufficiency cardio hemodynamic indicators are simultaneously being excited determining pumping heart function and in response to the decrease in cardiac output and systemic hemodynamics parameters associated with an increase in peripheral vascular resistance. Not only development of oxidative and nitrozyll stress was observed in this pathology, but also endothelial dysfunction which prevent adequate blood regulation, have deleterious effect on cell membranes and DNA structure, enzymes activity, electron transport the mitochondria and regulatory proteins in the cells. Taking into consideration that in chronic cardiac insufficiency decrease of nitrogen oxide bioavailability and increase of its degradation occur the drugs with endothelioprotective action have been examined. Inhibitors of ACE, the blockers of angiotensin II receptors, metabolotropic drugs (mildronat, the derivatives of succinic acid, arginine) have indirect endothelioprotective action. In the research and production association, «Pharmatron» the direct endothelioprotector Angiotensin has been synthesized. Its action was examined on the nitrogenium oxydatum markers in the rat's myocardium in the chronic cardiac insufficiency.

The purpose of the study is to examine the angiotensin influence on the cardio- and systemic hemodynamics in the rabbit's chronic cardiac insufficiency.

Methods of research. Experiments were conducted on the Shinshilla rabbits, weighting 2,5-3,3 kg. Experiments were made based on European convention about common ethical principles regulations. During the experiment (narcosis: urethanum 1g/kg) after cateterisation of the left ventricle of heart the main parameters of cardio- and systemic hemodynamics have been registered – maximal pressure in the left ventricle (Pmax), systemic arterial pressure (SAP) frequency of heart contractions (FHC). All markers have been registered on the apparatus HPVIRIKAU component Monitoring System (Hewlett Packard, Germany) and also cardiac index (CI), systolic index (SI), working stroke index of the left ventricle (WSILV), working index of left ventricle (WILV), stroke volume (SV), minute volume of blood (MVB), total peripheral vascular resistance (TPVR). The chronic cardiac insufficiency has been modulated by doxorubicine injection in cumulative dose of 15 mg/kg intravenously, divided in 6 injections during 6 days. Angiotensin has been injected 1 time per day intraperitoneally in the dose of 100 mg/kg as suspension with Twin-80 combining with doxorubicine per 14 days and then per 21 days also. Combining mildronat as the drug of comparing in the dose of 250 mg/kg has been injected intraperitoneally. There were four groups of rabbits: 1st group – 15 intact rabbits, 2nd group – controlled 6 rabbits with cardiac insufficiency, 3rd group – 15 rabbits treated with angiotensin, 4th group – 6 rabbits treated with mildronate.

Results. It was found out that in the chronic cardiac insufficiency on the 35th day the markers of cardio and systemic hemodynamics have been disturbed: stroke volume was down by 24,1%, working stroke index of the left ventricle was down by 27,5%, working index of the left ventricle – by 31,8%, maximal pressure in the left ventricle – by 22,6%, systemic arterial pressure – by 10,7% and tendency to rise frequency of cardiac contractions and the total peripheral vascular resistance. Angiotensin in the dose of 100 mg/kg normalized the markers of cardio and systolic hemodynamics. The rise of working stroke index of the left ventricle on 294% was stated, working index on 30%, Pmax on 21,3%. Angiotensin caused tendency to decrease of the frequency of cardiac contractions, systemic arterial pressure and the total peripheral vascular resistance (-10,7%) comparatively with the control group. Mildronate had not shown the normalizing influence on the markers of cardio and systemic hemodynamics.

Conclusions. In the cardiac chronic insufficiency in rabbits caused by doxorubicine influence it was stated the disturbances of the markers of cardio- and systemic hemodynamics characterizing the myocardium contractions. Angiotensin in the dose of 100 mg/kg intraperitoneally usage by the rabbits with chronic cardiac insufficiency restored the left ventricle dysfunction that is reflected by rise of maximal pressure in the left ventricle by 21,3%, working stroke index of the left ventricle by 29%, working index of the left ventricle by 29%.

Keywords: angiotensin, mildronat, chronic cardiac insufficiency, markers of cardio- and systemic hemodynamics, endothelium-dependent mechanisms of regulation.

Стаття надійшла 02.09.2017 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs02.05.059

УДК 618.14-006.6:[57.08:599.323.45

Пелин Елина, Глоба Татьяна, Дарий Алексей, Глоба Лилиан

КЛЕТКИ ДИФFUЗНОЙ ЭНДОКРИННОЙ СИСТЕМЫ (ДЭС) ЭНДОМЕТРИЯ МАТКИ ИНТАКТНЫХ КРЫС В РАЗНЫХ ФАЗАХ ЭСТРАЛЬНОГО ЦИКЛА

Государственный медицинский и фармацевтический университет
имени Николае Тестемицану, Республика Молдова

elina.pelin@usmf.md

Цель данной работы – изучение топографии, морфологии и гистофизиологии клеток диффузной эндокринной системы эндометрия матки интактных крыс в разных фазах эстрального цикла (эструса и покоя).

Эструс характеризуется уменьшением количества клеток, содержащие серотонин, а также снижением количества серотонин содержащих гранул, и их интенсивности флуоресценции. Снижение содержания серотонина в матке в эструсе обусловлено главным образом за счёт уменьшения синтеза и накопления этого биогенного амина, чем за счёт усиления его секреции.

Ключевые слова: диффузная эндокринная система, матка, серотонин, эструс.

Актуальность. Одной из главных задач современной онкогинекологии является изучение различных аспектов патогенеза предраковых процессов [12] и рака шейки матки [10]. Клетки диффузной эндокринной системы участвуют в физиологических процессах, которые протекают циклически в матке: овариально-менструальный цикл у женщин и эстральный цикл у животных [2, 7].

Диффузная эндокринная система матки хотя и представляет собой локальную регулирующую систему, она модулируется нервными и эндокринными стимулами.

Из всех биогенных аминов серотонин является самым распространенным в диффузной эндокринной системе, где он действует как тканевой гормон [17].

Введение экзогенного серотонина зрелым крысам приводило к радикальным изменениям в эстральном цикле [4], которые проявлялись в увеличении его продолжительности за счёт периода покоя [20].

Чувствительность изолированной матки крыс к серотонину была увеличена в эструсе [16] и при введении эстрадиола крысам с удаленными яичниками, в то время как уровень серотонина в маточ-

ных трубах и в матке в эструсе было ниже, чем у крыс в фазе покоя эстрального цикла [5].

Цель данной работы – изучение топографии, морфологии и гистофизиологии клеток диффузной эндокринной системы (ДЭС) эндометрия матки интактных крыс в разных фазах эстрального цикла (эструса и покоя).

Объект и методы исследования. Наши эксперименты были проведены на 26 белых лабораторных крысах с массой тела 160–180 грамм, подерживающихся при стандартных условиях вивария: из них 10 в фазе эструса и соответственно 16 в фазе диэструса (покоя или контроля). Содержание животных и эксперименты проводились согласно правил Европейской Конвенции относительно защиты позвоночных животных, которые используются в экспериментальных исследованиях и с другой научной целью [European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes. – Council of Europe, Strasbourg, 1986. – 53 p.].

Методы исследования:

1. Влагалищный мазок. Подразделение крыс на группы производилось путём исследования вагинального мазка. В соответствии с этими данными были выбраны животные в фазе эструса и покоя.

2. Органометрию проводили путём изучения срезов средней трети матки, полученных в криостате, толщиной в 15 мкм, при малом (x10) увеличении люминесцентного микроскопа с помощью специальной сетки (1см² разделённый на мм²). Была измерена толщина эндометрия.

3. Выявление клеток системы ДЭС, содержащие серотонин по гистолюминесцентному методу (V. Lutan, 1985).

4. Морфометрия проводилась с помощью люминесцентного микроскопа при большом увеличении (x90) с помощью специальной сетки (1см² разделённый на мм²) и были изучены клетки эндометрия. Морфометрия включает несколько параметров:

- определение размера клеток: длины, ширины, количества внутриклеточных гранул, содержащие серотонин и их интенсивность флуоресценции, что указывает на концентрацию серотонина в клетке. Объем клеток рассчитывали по формуле Арнольда [14]: $V = \pi/6 \times (AB)^2$, где А и В - являются диаметрами клеток. Количество внутриклеточных гранул серотонина, их размеры и концентрация серотонина характеризуют секреторную фазу цикла этих клеток.
- определение плотности клеток, содержащих серотонин в эндометрии матки, что характеризует интенсивность пролиферации этих клеток.
- определение плотности внеклеточных гранул в 1 мм^2 и их интенсивности флуоресценции что показывает на интенсивность секреции этих гранул путём дегрануляции клеток и диффузии серотонина в межклеточное пространство.

5. Определение серотонинового индекса диффузной эндокринной системы

Исходя из основной способности клеток ДЭС синтезировать серотонин из предшественников и накапливать его внутриклеточно, одним из их характеристик является серотониновый индекс (Lutan V., Pelin E., 2006b). Его рассчитывали по следующей формуле:

$$I \text{ серотонина} = N \text{ клеток} \times V \times I,$$

где: **I серотонина** – серотониновый индекс; **N клеток** – количество клеток, содержащие серотонин на 1 мкм^2 ; **V** – средний объем клетки; **I** – средняя интенсивность флуоресценции этих клеток.

Этот индекс отражает общее количество внутриклеточного серотонина, который содержится в единице объема (массы) органа и косвенным образом соотношение между интенсивностью процесса внутриклеточного синтеза и секреции этого биогенного амина.

6. Определение индекса секреции клеток, содержащих серотонин

Секреция этих клеток осуществляется путем экзоцитоза гранул. Этот индекс рассчитывали по следующей формуле [9]:

$$I \text{ секреции} = (N \text{ гранул} \times I): N \text{ клеток},$$

где: **I секреции** – индекс секреции серотонина; **N гранул** – количество межклеточных гранул на 1 мм^2 ; **I** – интенсивность флуоресценции межклеточных гранул; **N клеток** – количество клеток, содержащих серотонин на 1 мм^2 .

Результаты исследования и их обсуждение.

Толщина эндометрия в эструсе составляла $0,51 \pm 0,04 \text{ мм}$, которая практически не отличается от контрольной группы (фаза покоя): $0,51 \pm 0,04 \text{ мм}$. Клетки со специфической флуоресценции были

обнаружены больше в эндометрии. Их плотность составляла $1792,8 \pm 76,11$, что значительно меньше чем в контрольной группе ($2964,32 \pm 67,64$). Клетки были небольших размеров и неправильной формы (чаще треугольной формы). Их объем составлял $922,97 \pm 52,93$, что значительно меньше чем в контрольной группе ($2964,32 \pm 67,64$). Соответственно клетки также содержали меньше гранул, которые были и более мелкими. В среднем одна клетка содержала $10,82 \pm 0,17$ гранул по сравнению с контрольной группой ($17,77 \pm 0,14$), где они были и более крупных размеров. Их интенсивность флуоресценции составляла $0,12 \pm 0,002$, что было меньше чем в периоде покоя ($0,18 \pm 0,002$). Помимо этих клеток, содержащие серотонин, в их непосредственной близости были обнаружены и флуоресцирующие гранулы. Их плотность составляла $30076,7 \pm 1189,01$ гранул на 1 мм^2 , которые аналогичны плотности гранул из контрольной группы ($29491,38 \pm 930,14$). Интенсивность флуоресценции этих гранул составляла $0,04 \pm 0,002$ единиц, что незначительно ниже чем в контрольной группе ($0,05 \pm 0,002$).

В эструсе мы констатировали минимальное значение серотонинового индекса, то есть отмечалось низкое количество внутриклеточного серотонина и самый низкий индекс секреции, что соответствует сниженному количеству и внеклеточного серотонина. Также эти два индекса снижаются и после администрации эстрогенов [9] (рис.).

Мы видим, что женские половые гормоны могут модулировать активность серотонина, что было доказано и Klink R. и соавт. (2002). Введение экзогенного эстрогена вызывают аналогичные изменения в эндометрии как в эструсе, а введение прогестерона изменения характерные для периода покоя [9].

Полученные данные коррелируют с результатами Ichida S. и соавт. (1984) которые утверждают,

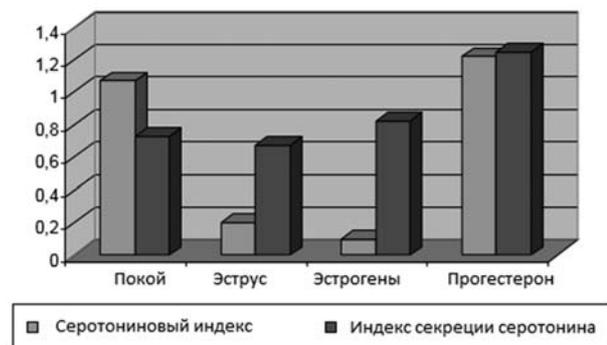


Рис. Серотониновый индекс и индекс секреции серотонина в эндометрии в эструсе, в периоде покоя и для сравнения после введения экзогенного эстрогена и прогестерона

что введение эстрадиола изменяют только количество 5-HT рецепторов, но не участвует в метаболизме серотонина. Точно также активность моноаминоксидазы в эндометрии начинает повышаться сразу после овуляции, достигая максимальной активности в середине секреторной фазы овариально-менструального цикла и держится на высоком уровне в течение всей этой фазы [18]. Анализируя эти данные, можно заключить что количество серотонина в матке варьирует в зависимости от фаз эстрального цикла что было доказано Pelin E., (2006); Schmidt G. И соавт., (1988). В 1974, Курский М. Д., Бакшеев Н. С., которые установили, что существует прямая связь между накоплением серотонина в матке и выработкой эстрогенов в яичниках.

Следует отметить, что содержание серотонина в гипоталамусе и матке находится в обратной зависимости на разных стадиях эстрального цикла. Таким образом, в гипоталамусе был самый высокий уровень серотонина в эструсе, в то время как в матке, по нашим данным, в тот же период отмечался самый низкий уровень серотонина. И наоборот, когда уровень серотонина в гипоталамусе был минимален [1] в наших опытах отмечался самый высокий уровень серотонина в матке.

Роль серотонина в процессах клеточной пролиферации и дифференцировке, как физиологической, так и злокачественной, открывает большие возможности использования этого амина в медицинской практике. Таким образом, серотонин мо-

жет быть использован для повышения устойчивости к химиотерапии, а также потенцирования её терапевтического эффекта [15].

Тем не менее, до настоящего времени не решены основные моменты гистофизиологии и биохимии клеток ДЭС матки: изменения в синтезе и секреции биологически активных веществ в физиологических процессах (эструс, овариально-менструальный цикл, беременность, роды, послеродовая инволюция матки) и патологических состояний (воспаление, рост опухоли), возможность целенаправленных изменений этих функций с целью коррекции отклонений от нормы и терапевтических целей.

Вывод. Эструс характеризуется уменьшением количества клеток, содержащие серотонин, а также снижением количества серотонин содержащих гранул и их интенсивности флюоресценции. Эти данные, наряду с постоянным числом внеклеточных гранул указывают на то, что снижение содержания серотонина в матке в эструсе обусловлено главным образом за счёт уменьшения синтеза и накопления этого биогенного амина, чем за счёт усиления его секреции.

Перспективы дальнейших исследований. Проведенное исследование не исчерпывает все аспекты физиологических и патологических аспектов активности женской репродуктивной системы. В связи с этим возможно дальнейшее продолжение работы по изучению других клеток диффузной эндокринной системы матки.

References

1. Benetato G, Uluitu M, Bonciocat C, Suhaciu GH, Neculau V. The effect of reserpine and of sectioning of the medial forebrain bundle on the estral cycle in rats in terms of the serotonin content in the rhinencephalon and hypothalamus. *Roumaine physiol.* 1967; 4: 89-105.
2. Dynarowicz I, Watkowski T, Dziegielewski M. Analysis of the effects of oxytocin, vasopressin, angiotensin, serotonin and histamine on the blood flow in the reproductive organs of swine the during estrous cycle. *Pol Arch Weter.* 1988; 28 (1-2): 99-111. PMID: 3267815.
3. Ichida S, Oda Y, Tokunaga H, Hayashi T, Murakami T, Kita T. Mechanisms of specific change by estradiol in sensitivity of rat uterus to serotonin. *J Pharmacol Exp Ther.* 1984 Apr; 229 (1): 244-9. PMID: 6538599.
4. Johnson JH, Kitts CS. Serotonergic mediation of a negative feedback effect of estrogen on luteinizing hormone release in ovariectomized rats. *Endocrinology.* 1988 Nov; 123 (5): 2270-5. PMID: 3168923. DOI: 10.1210/endo-123-5-2270.
5. Juorio AV, Chedrese PJ, Li XM. The influence of ovarian hormones on the rat oviductal and uterine concentration of noradrenaline and 5-hydroxytryptamine. *Neurochem Res.* 1989 Sep; 14 (9): 821-7. PMID: 2594147.
6. Klink R, Robichaud M, Debonnel G. Gender and gonadal status modulation of dorsal raphe nucleus serotonergic neurons. Part I: effects of gender and pregnancy. *Neuropharmacology.* 2002 Dec; 43 (7): 1119-28. PMID: 2594147.
7. Laudon M, Yaron Z, Zisapel N. N-(2,4-dinitrophenyl)-5-methoxytryptamine, a novel melatonin antagonist: effects on sexual maturation of the male and female rat and on oestrous cycles of the female rat (corrected). *J Endocrinol.* 1988 Jul; 118 (1): 168. PMID: 2828507.
8. *Certificat de inovator № 4426 (Moldova).* Metoda de determinare a indicelui de secreție a serotoninocitelor sistemului endocrin difuz (SED) / Lutan Vasile, Pelin Elina; din 23.02.2006a.
9. *Certificat de inovator № 4427 (Moldova).* Metoda de determinarea indicelui serotoninic al sistemului endocrin difuz / Lutan Vasile, Pelin Elina; din 23.02.2006b.
10. Mencaglia L. Endometrial cytology: six years of experience. *Diagn Cytopathol.* 1987 Sep; 3 (3): 185-90.
11. Pelin E. Acțiunea hormonilor estrogeni și progestinelor asupra sistemului endocrin difuz al uterului șobolanilor. *Analele științifice ale USMF "Nicolae Testemițanu".* 2006; I: 92-96.

12. Polishchuk LZ, Grishchenko AF, Ganina KP. Quantitative changes in the karyotype during hyperplastic processes in cancer of the endometrium. *Vopr Onkol.* 1987; 33 (9): 47-54. [Russian]. PMID: 3660757.
13. Schmidt G, Kannisto P, Owman C, Sjoberg NO. Is serotonin involved in the ovulatory process of the rat ovary perfused in vitro? *Acta Physiol Scand.* 1988 Feb; 132 (2): 251-6. PMID: 3227874. DOI: 10.1111/j.1748-1716.1988.tb08324.x
14. Avtandilov GG. *Meditsinskaya morfometriya.* Moskva, 1990. 384 s.: il. [Russian].
15. Baksheev NS, Milyanovskiy AI, Dudarenko VP, Frolova GD, Kolesnik LN. Serotonin v kompleksnom lechenii raka matki i yaichnikov. *Akusherstvo i ginekologiya,* 1975; 8: 47-51. [Russian].
16. Bordunovskaya VP, Tsirkin VI, Filimonov VG. Vliyanie ryada sokrashchayushchikh matku sredstv na sokratitelnyuyu aktivnost miometriya (v eksperimente). *Akusherstvo i ginekologiya.* 1979; 5: 55-7. [Russian].
17. Kurskiy MD, Baksheev HC. *Biokhimicheskie osnovy mekhanizma deystviya serotoninina.* Kiev, 1974. 294 s. [Russian].
18. Lukin VA. Issledovanie katekholaminov i aktivnosti monoaminooksidazy v endometrii na protyazhenii normalnogo menstrualnogo tsikla. *Akusherstvo i ginekologiya.* 1975; 12: 22-4. [Russian].
19. *Avtorskoe svidetelstvo №1193497. G01N1/30, A61B10/00. Sposoby opredeleniya serotoninina v kletkakh nervnoy tkani na gistologicheskom preparate / Lutan Vasily Stepanovich.* 22 iyulya 1985. [Russian].
20. Plekhova EI. Ob uchastii serotoninina v protsessakh stanovleniya funktsiy zhenskoy polovoy sistemy. *Okhrana zdorovya detey i podrostkov.* 1973; 5: 93-7. [Russian].

УДК 618.14-006.6:[57.08:599.323.45

КЛІТИНИ ДИФУЗНОЇ ЕНДОКРИННОЇ СИСТЕМИ (ДЕС) ЕНДОМЕТРІЯ МАТКИ ІНТАКТНИХ ЩУРІВ В РІЗНИХ ФАЗАХ ЕСТРАЛЬНОГО ЦИКЛУ
Пелін Еліна, Глоба Тетяна, Дарій Олексій, Глоба Ліліан

Резюме. Мета даної роботи - вивчення топографії, морфології і гістофізіології клітин дифузної ендокринної системи ендометрія матки інтактних щурів в різних фазах естрального циклу (еструса і спокою).

Еструс характеризується зменшенням кількості клітин, що містять серотонін, а також зниженням кількості гранул що містять серотонін, і їх інтенсивності флуоресценції. Зниження вмісту серотоніну в матці в еструс обумовлено головним чином за рахунок зменшення синтезу і накопичення цього біогенного аміну, ніж за рахунок посилення його секреції.

Ключові слова: дифузна ендокринна система, матка, серотонін, еструс.

UDC 618.14-006.6:[57.08:599.323.45

Diffuse Endocrine System (Des) Cells of the Uterus Endometrium of Intact Rats in Different Phases of the Estrous Cycle
Pelin E., Globa T., Darius A., Globa L.

Abstract. One of the important directions of contemporary gynaecological oncology is the study of various aspects of precancerous lesions pathogenesis and uterine cancer. The cells of diffuse endocrine system participate in the physiological and cyclical processes that take place in the genital organs, such as, the menstrual cycle in women and the oestrus in animals. Among all biogenic amines the serotonin is the most common in the diffuse endocrine system, which acts as a tissue hormone.

The purpose of the study is examination of topography, morphology, and histophysiology of the uterine endocrine diffuse system cells in different estral cycle phases (estrus and estral rest) of intact rats.

Materials and methods. The experiments were performed on laboratory white female rats with a body weight of 160-180 g, maintained into the standard vivarium conditions. The experimental material was divided into 2 groups (estrus and rest). Monitoring of estral cycle in rats was performed by vaginal cytology studying.

Results and discussion. Serotonin-secreting cells with specific fluorescence were detected throughout the endometrium. Their density was $1792,8 \pm 76,11$ much lower than in the control group ($2010,47 \pm 101,59$). The cells were characterized by small sizes and mostly by irregular or triangle shapes. Their volume was $922,97 \pm 52,93$, which is much lower than in the control group ($2964,32 \pm 67,64$). In addition, the serotonin-secreting cells were contained fewer and smaller granules. Comparative to control group ($17,77 \pm 0,14$) one cell from this region had $10,82 \pm 0,17$ granules in average. The fluorescence intensity was $0,12 \pm 0,002$ units, which was lower than that recorded in the rest period ($0,18 \pm 0,002$). In addition to serotonin cells in the endometrium, fluorescent extracellular granules were also detected. They were in close proximity to the serotonin-secreting cells. Their density was $30076,7 \pm 1189,01$ granules/ 1mm^2 , which is practically similar to that of the control group ($29491,38 \pm 930,14$). The fluorescence intensity of those granules was $0,04 \pm 0,002$ units, which was only slightly lower than in the control group ($0,05 \pm 0,002$). In estrus was observed the most low serotonin index (especially the intracellular serotonin) and secretory index (extracellular serotonin) comparative with the estral rest phase.

Serotonin involvement in the cell differentiation and proliferation processes, both in physiological and embryonic cleavage conditions, opens the possibility of using this amine in medical practice. Thus, serotonin can be used in onco-gynecology to increase the resistance of the female body to cytostatic agents and to potentiate their therapeutic effect.

However, until now, many important aspects of the histopathology and biochemistry of uterine DES cells remain unclarified, such as: changes in the synthesis and secretion of biologically active substances in physiological (estrus, ovarian-menstrual cycle, gestation, labour, post-partum involution) and pathological conditions (inflammation, tumour growth); the possibility of controlled change of these functions in order to correct deviations from the norm and for therapeutic purposes.

Conclusion. Oestrus is characterized by quantitative diminution of DES cells in the endometrium, numeric reduction of serotoninic granules in the cells, decreased fluorescence, but with constant extracellular granules number maintaining. These data shows that the uterine decreasing of serotonin in oestrus is produced predominantly by slowed down synthesis and accumulation processes, but not by cell secretion increasing.

Keywords: diffuse endocrine system, uterus, serotonin, oestrus.

Стаття надійшла 13.09.2017 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs02.05.064

УДК 636.087.73:[61/651.1+612.621]:616-031.25:615.256.52

Тополенко Т. А., Матвейшина Т. Н.

ИНТЕНСИВНОСТЬ РАСПРЕДЕЛЕНИЯ РЕЦЕПТОРОВ К ЛЕКТИНУ ЗАВЯЗИ ПШЕНИЦЫ В ЯИЧКАХ КРЫС ПОСЛЕ ВВЕДЕНИЯ ЖЕНСКИХ ПОЛОВЫХ ГОРМОНОВ ВО ВТОРОМ И ТРЕТЬЕМ ПЕРИОДАХ БЕРЕМЕННОСТИ

Запорожский государственный медицинский университет

matveishyna_tn@meta.ua

Было изучено распределение рецепторов к лектинам завязи пшеницы яичек крыс с первых по девятидневные сутки жизни в норме и после интравaginaльного введения утрожестана во втором и третьем периодах беременности и установлено уменьшение плотности распределения WGA+—рецепторов в капсуле яичка, на цитоплазматической мембране фибробластов и фиброцитов, а также в составе базальной мембраны кровеносных сосудов с увеличением срока наблюдения. У экспериментальных животных, в отличие от контрольной группы, в интерстиции и в составе базальной мембраны семенных канальцев наблюдается стабильно низкий уровень экспрессии рецепторов к лектину завязи пшеницы на протяжении почти всего периода наблюдения.

Ключевые слова: яички, крысы, лектин завязи пшеницы, утрожестан.

Связь работы с научными программами, планами, темами. Работа является фрагментом НИР кафедры анатомии человека, топографической анатомии и оперативной хирургии, и кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии Запорожского государственного медицинского университета «Лектингистохимическая характеристика морфогенеза органов и тканей в раннем постнатальном периоде в норме и эксперименте», № гос. регистрации 0109U003986.

Введение. Гликоконъюгаты являются основными компонентами внешней поверхности животной клетки. Их углеводная структура меняется в процессе развития [1]. Лектины являются наиболее информативными молекулярными зондами, которые позволяют проводить идентификацию гликоконъюгатов клеток и тканей. Уровень экспрессии рецепторов к эндогенным лектинам позволяет оценивать функциональное состояние клеток, а также органа в целом [3]. Для выявления рецепторов к лектинам сегодня достаточно широко применяют лектины растительного происхождения, кото-

рые специфически связываются с углеводными остатками рецепторов животных клеток. В лектинах растительного происхождения селективность связывания с углеводными детерминантами очень высока, что позволяет применять их для оценки морфофункционального состояния органов и тканей путем анализа функционального состояния клеточной мембраны [7]. Лектины и их рецепторы обеспечивают межклеточные, клеточно-матриксные взаимодействия, регулируют процессы пролиферации, дифференцировки и апоптоза клеток [2, 4]. Факторы химической природы с эстрогенной активностью, применяемые во время беременности, приводят к изменениям гормонального баланса в материнском организме и возможному нарушению процессов сперматогенеза у потомства мужского пола. Лектингистохимическое исследование спермальных клеток позволяет диагностировать супружеское бесплодие, связанное с мужским фактором [5]. До настоящего времени вопрос распределения рецепторов к лектинам в структурах яичек крыс, полученного от самок, получавших утрожестан во время беременности, изучен недостаточно, поэтому является целесообразным и актуальным.

Цель исследования: установление особенностей распределения рецепторов к лектинам WGA в яичках крыс у потомства, полученного от беременных самок крыс после введения утрожестана.

Материалы и методы исследования. Объектом исследования были яички 56 новорожденных белых крыс линии Вистар на 1, 5, 14, 30, 45, 60 и 90 сутки постнатальной жизни, полученных от крыс с датированным сроком беременности. В качестве женских половых гормонов использовали утрожестан, который вводили беременной самке интравaginaльно в дозе 100 мг. Крыс разделили на группы следующим образом: первая – интактные животные; вторая – контрольная, крысам интравaginaльно вводили физиологический раствор натрия, третья – животным вводили утрожестан

интравагинально течение второго (с 8 по 14 день) и четвертая группа – утрожестан вводили в течение третьего периода беременности (с 15 по 21 день). Материал фиксировали в жидкости Буэна, обезвоживали, заливали в парафин-воск-каучук (20:1:1) и изготавливали гистологические срезы. Выявление углеводных остатков N-ацетил-D-глюкозамина и сиаловой кислоты проводили с использованием лектина завязей пшеницы по стандартной методике с помощью стандартизованных наборов WGA-HRP НВО «Лектинтест» (Львов) [5]. Визуализацию очагов связывания лектина проводили в системе диаминобензидин-пероксид водорода. Исследовали распределение рецепторов к лектину завязи пшеницы в капсуле яичка, мембране семенных канальцев, стенке и соединительной ткани интерстиция. Результаты вычисляли полуколичественно: +++ – сильная реакция (темно-коричневая окраска), ++ – умеренная реакция (коричневая), + – слабая реакция (светло-коричневая), ± – очень слабая реакция (бежевая), 0 – отсутствие реакции.

Содержание животных и эксперименты проводились согласно положений «Европейской конвенции о защите позвоночных животных, которые используются для экспериментов и других научных целей» (Страсбург, 1985), «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах», утвержденных Пятым национальным конгрессом по биоэтике (Киев, 2013).

Результаты исследования и их обсуждение.

На первые сутки постнатальной жизни более интенсивное содержание рецепторов к WGA наблюдается в капсуле яичка интактной и контрольной групп животных, которая окрашивается в темно-коричневый цвет (+++) (табл.). Что касается других исследуемых структур: соединительной ткани интерстиция, стенки сосудов, тучных клеток, лимфоцитов, фибробластов и фиброцитов, то в данных группах животных они окрашиваются с примерно одинаковой интенсивностью в коричневый цвет (++) в базальной мембране извитых семенных канальцев всех групп животных рецепторы к лектину завязи пшеницы определяются умеренно (+). Капсула яичка у потомства животных, получавших утрожестан течение второго периода беременности окрашивается в промежуточный оттенок между темно-коричневым и коричневым (+++/++).

Другие структуры, которые исследовались в этой группе животных также обнаруживают уменьшение содержания рецепторов к лектину WGA: тучные клетки, лимфоциты и интерстиций (+); фиброциты и фибробласты (±); стенка сосудов (++/+) (табл.). У животных четвертой экспериментальной группы аналогичные изменения выявлены в окра-

ске тучных клеток, лимфоцитов, интерстиция, фиброцитов, фибробластов и стенки сосудов.

Капсула яичек крыс этой группы несет на себе значительно меньшее количество WGA + – рецепторов – светло-коричневый цвет (+).

На 5-е сутки постнатального периода жизни у животных третьей экспериментальной группы по сравнению с интактными и контрольными крысами, определяется уменьшение количества WGA + – рецепторов во всех исследуемых структурах, особенно выраженное в базальной мембране извитых семенных канальцев обеих экспериментальных групп и в соединительной ткани интерстиция потомства животных, получавших утрожестан во втором периоде беременности (табл.).

На 14-е сутки жизни у животных обеих экспериментальных групп капсула яичка, базальная мембрана извитых семенных канальцев, фибробласты, фиброциты, тучные клетки и соединительная ткань интерстиция экспрессируют меньшее количество WGA + – рецепторов по сравнению с интактными и контрольными животными и сохраняются на уровне предыдущих суток наблюдения экспериментальных крыс. При этом капсула яичка животных четвертой группы, базальная мембрана извитых семенных канальцев крыс третьей группы и стенка сосудов у животных обеих экспериментальных групп окрашиваются менее интенсивно чем на пятые сутки (табл.).

На 30-е сутки постнатальной жизни у экспериментальных крыс обеих групп изменения в интенсивности окраски исследуемых структур остаются на уровне четырнадцатых суток. Кроме капсулы яичка животных четвертой группы, которая несет на себе значительно меньшее количество WGA + – рецепторов. Также наблюдается незначительное уменьшение интенсивности окраски тучных клеток и лимфоцитов до бежевого цвета в обеих экспериментальных группах.

На 45-е сутки жизни у потомства животных обеих экспериментальных групп по сравнению с интактной и контрольной группами крыс количество WGA + – рецепторов ниже в базальной мембране извитых семенных канальцев, стенке сосудов, на фибробластах и в соединительной ткани интерстиция и одновременно несколько выше на фиброцитах. По сравнению с предыдущими сутками в капсуле яичка, базальной мембране семенных канальцев, стенке сосудов и на тучных клетках количество рецепторов к лектину завязи пшеницы увеличивается, а в соединительной ткани интерстиция четвертой группы исследуемых животных – уменьшается (табл.).

На 60-е сутки постнатальной жизни все исследуемые структуры у экспериментальных групп

животных окрашиваются с меньшей интенсивностью, чем аналогичные структуры у интактных и контрольных животных (табл.). Это особенно характерно для стенки сосудов, капсулы яичка крыс обеих экспериментальных групп, базальной мембраны семенных канальцев третьей группы и соединительной ткани интерстиция четвертой экспериментальной группы животных. Относительно предыдущих суток наблюдения, то уменьшение количества рецепторов к лектину WGA наблюдается в капсуле яичка и стенке сосудов, а их увеличение – в соединительной ткани интерстиция (табл.).

На 90-е сутки жизни у экспериментальных животных по сравнению с интактными и контрольными рецепторы к лектину WGA в значительно меньшем количестве определяются в капсуле яичка и

на мембране семенных канальцев. Также их количество незначительно меньше на мембране всех исследуемых клеток и в стенке сосудов и больше в соединительной ткани интерстиция. По сравнению с предыдущими сутками у потомства экспериментальных крыс различия определяются только в окраске стенки кровеносных сосудов, которая снижает свою интенсивность до светло-коричневого цвета (табл.).

Полученные результаты подтверждаются полученными ранее данными об отставании размеров семенных канальцев крыс экспериментальной группы на поздних сроках наблюдения [6], в связи с чем распределение рецепторов к лектину WGA в яичках крыс может использоваться для оценки морфо-функционального состояния органа.

Таблица – Интенсивность распределения рецепторов к лектину WGA в структурах яичек крыс

Сутки жизни	Группы животных	Капсула яичка	Базальная мембрана канальцев	Тучные клетки	Фибробласты	Фиброциты	Лимфоциты	Стенка сосудов	Интерстиций
1	1	+++	+	++	++	++	++/ +	++	++
	2	+++	+	++	++	++	++/+	++	++
	3	+++/>++	+	+	±	±	+	++/+	+
	4	+	+	+	+	+	+	++/+	+
5	1	+++	+++/>++	++	++/>+	++/>+	++/>+	++	++/>+
	2	+++	+++/>++	++	++/>+	++/>+	++/>+	++	++/>+
	3	++	+	+	±	±	+	+	±
	4	++/>+	+/>±	+	+	+	+	++/>+	+
14	1	+++	+++/>++	++	++/>+	+	++/>+	+++/>++	++
	2	+++	+++/>++	++	++/>+	+	++/>+	+++/>++	++
	3	++	±	+	±	±	+	+	±
	4	++/>+	+/>±	+	±	±	+	+	+
30	1	+++	++	++	+	+	++/>+	+++	++
	2	+++	++	++	+	+	++/>+	+++	++
	3	++/>+	±	+	+	+	+	+	+
	4	+	±	+	±	±	+	+	+
45	1	++/>+	++	+	±	+	++/>+	+++/>++	++
	2	++/>+	++	+	±	+	++/>+	+++/>++	++
	3	++/>+	+/>±	+	+	+	+	++/>+	+
	4	++/>+	+/>±	+	±	±	+	++/>+	±
60	1	+++/>++	++	+	++/>+	++	++/>+	+++	+++/>++
	2	+++/>++	++	+	++/>+	++	++/>+	+++	+++/>++
	3	+	±	+	±	±	+	+	++
	4	+	+/>±	+	±	±	+	±	+/>±
90	1	+++	+++/>++	+	+	+	++/>+	+	±
	2	+++	+++/>++	+	+	+	++/>+	+	±
	3	+	±	+	±	±	+	±	+
	4	+	±	+	±	±	+	±	+

Примечания: первая группа – интактные животные, вторая – контрольная, третья – животные, которым интравагинально вводили утрожестан в течение II периода беременности, четвертая – утрожестан вводили в III периоде беременности.

Выводы и перспективы дальнейших исследований

1. Интенсивность распределения рецепторов к лектину завязи пшеницы у экспериментальных крыс во всех исследуемых структурах ниже по сравнению с интактной и контрольной группами.
2. В яичках новорожденных, полученных от беременных после введения утрожестана наблюдается уменьшение интенсивности накопления WGA + – рецепторов в капсуле, интерстиции яичка и на мембране извитых семенных канальцев.
3. На базальной мембране сосудистой стенки у экспериментальных животных наблюдается тенденция к уменьшению количества рецепторов к лектину завязи пшеницы с увеличением срока наблюдения, особенно выраженная на тридцатые и шестидесятые сутки.
Полученные данные в дальнейшем будут дополнены изучением интенсивности распределения в структурах яичек крыс рецепторов лектинов арахиса, сои и конканавалина-А.

References

1. Antonyuk VO. *Lektyny ta yikh syrovynni dzherela*. Lviv: PP «Kvart», 2005. 554 s. [Ukrainian].
2. Voloshin NA, Grigoreva EA. Lektyny zhivotnogo i rastitelnogo proiskhozhdeniya: rol v protsesakh morfogeneza. *Zhurnal AMN Ukrainy*. 2005; 11 (2): 233-7. [Russian].
3. Lutsik AD, Detyuk ES, Lutsik MD. *Lektyny v gistokhimii*. Lvov: Vishcha shkola, 1989. 140 s. [Russian].
4. Lutsik AD. *Retseptory lektiniv v morfogistokhimicheskoy kharakteristike organiv i tkaney*: avtoref. dis. ... kand. med. nauk, Abstr. PhD. (Med.). Moskva; 1989. 31 s. [Russian].
5. Stoyka BR, Yashchenko AM, Fito YuS, Lutsyk OD. Lektynhistokhimichne doslidzhennya spermalnykh klityn pry podruzhnomu neplidii. *Acta medica leopolinesia*. 2003; 9 (2): 69-73. [Ukrainian].
6. Topolenko TA. Osoblyvosti rozmiriv sim'yanykh kanaltsiv shchuriv u normi ta pislya vvedennya zhinochykh statevykh hormoniv u tretomu trymestri vahitnosti. *Visnyk morfologiyi*. 2010; 16 (2): 419-21. [Ukrainian].
7. Miosge N, Dresp W, Herken R, Miosge N. Ultrastructural localization of binding sites for the lectins RCA-1 and WGA in the preimplantation mouse embryo. *Journal of Histochemistry and Cytochemistry*. 1997; 45: 447-54.

УДК 636.087.73:[61/651.1+612.621]:616-031.25:615.256.52

ОСОБЛИВОСТІ ДИНАМІКИ РОЗПОДІЛУ РЕЦЕПТОРІВ ДО ЛЕКТИНУ ЗАРОДКІВ ПШЕНИЦІ В СТРУКТУРАХ ЯЄЧКА ЩУРІВ ВІД НАРОДЖЕННЯ ДО ДЕВ'ЯНОСТОЇ ДОБИ ЖИТТЯ В НОРМІ ТА ПІСЛЯ ДІЇ ЖІНОЧИХ СТАТЕВИХ ГОРМОНІВ

Тополенко Т. А., Матвєйшина Т. М.

Резюме. Було вивчено розподіл рецепторів до лектину зародків пшениці в структурах яєчка щурів з першої до дев'яностої доби життя включно у нормі та після інтравагінального введення утрожестану у другому та третьому періодах вагітності та встановлено зменшення щільності розподілу WGA+–рецепторів у капсулі яєчка, на цитоплазматичній мембрані фібробластів та фіброцитів, а також у складі базальної мембрани кровоносних судин зі збільшенням строку спостереження. У експериментальних тварин, на відміну від контрольної групи, у інтерстиції та у складі базальної мембрани сім'яних трубочок спостерігається стабільно низький рівень експресії рецепторів до лектину зародків пшениці протягом майже усього періоду спостереження.

Ключові слова: яєчки, щури, лектин зародків пшениці, утрожестан.

UDC 636.087.73:[61/651.1+612.621]:616-031.25:615.256.52

Specifics of Wga Lectin Receptor Distributions in Rats in Normal Conditions and after Intranatal Introduction of Female Gormones in Second and Third Periods of Pregnancy

Topolenko T., Matvieishyna T.

Abstract. Structural features of WGA lectins' receptors distribution in rats' testes after intrauterine introduction of utrogestan were examined. WGA lectin distribution of receptors is as follows: the testicular capsule of intact and control rats at all observation periods, except the period from forty to fifteen to sixty days, has a maximum content of the carbohydrate residues of NAc DGlc and sialic acid. From the forty-fifth to sixty days of life, the content of carbohydrate residues to the lectin receptors of wheat germs in the testicle capsule decreases, which is manifested by the decrease in the intensity of the deposition of the benzidine tag in this structures. Experimental animals of both groups from the first to the thirtieth day showed a decrease in the distribution of WGA + receptors in the capsule of the testicle was observed, which is especially pronounced for the offspring of animals receiving utrozhestan during the third period of pregnancy. By the forty-fifth day of life, the level of WGA receptors distribution to lectin of wheat remains stable, and then again significantly decreases during the third

month of life. The basement membrane of the vaginal semen tubes of the intact and control groups of the studied groups of animals, starting from the fifth day of observation, is colored in an intermediate shade between dark brown and brown color, somewhat reducing the degree of coloration during the period of the thirties-sixtieth day after birth and returns to the previous level on the ninety days of life. In the offspring of rats received after the introduction of the urethra during pregnancy, there is a steady low level WGA receptors distribution in the basement membrane of the seminal tubules throughout the observation period, especially at the fourteenth, sixtieth and ninetieth day of life.

The cytoplasmic membrane and intracytoplasmic inclusion of mast cells and lymphocytes in intact and control groups of animals from the first to the nineteenth life day will include a moderate distribution density of WGA + – receptors (++ / +). In experimental animals, during the entire observation period, the density of WGA receptors distribution on these structures is low (+/-). In the cytoplasmic membrane of the inbred and control animals fibroblasts, the dynamics of receptor expression for lectin in wheat germs is determined as follows: the WGA + – receptors distribution decreases with an increase in the observation period, which is particularly pronounced on the forty fifth and ninth day of life. In experimental animals of both groups, these indices are lower compared to control (\pm), but the overall tendency is maintained. Regarding fibrocytes: for intact and control animals, the WGA + receptors distribution on the cytoplasmic fibroblasts decreases from fifth to forty fifth day and then increases until the ninety days of observation. In both experimental rats, the WGA + receptors expression on cytoplasmic membranes of fibrocytes almost completely coincides with those characteristic for fibroblasts in these groups. The intensity of the coloration of the basal membrane of the testicular wall in the intact and control groups of the animals under study, from the fourteenth to the sixtieth day inclusive, the intensity of the color rises from ++ to +++, and then sharply decreases to + in the ninety days of life. In experimental animals of both groups there is a tendency to decrease the density of WGA distribution receptor as part of the basement membrane of blood vessels with an increase in the period of observation, especially expressed in the thirtieth and sixtieth day of life. Fibers and intercellular intestinal interstitial testis of intact and control rats from birth up to forty-fifth day are coloring approximately with the same intensity in brown color. On the sixtieth day of life, a slight increase in the intensity of the color is determined and then on the ninth day the color of these structures is reduced to a light brown color. In the animals offspring obtained after the introduction of a period of gestation during pregnancy, in contrast to interstitial control, there is a consistently low expression of WGA receptors for almost the entire observation period (\pm / +).

Keywords: testes, rats, WGA receptors, utrogestan.

Стаття надійшла 29.09.2017 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs02.05.069

УДК 612.172

Фоміна Л. В., Радьога Р. В.

МОРФОЛОГІЧНІ ЗМІНИ У МІОКАРДІ ЩУРІВ В УМОВАХ ІНФУЗІЙНОЇ КОРЕКЦІЇ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ ОПІКОВОЇ ХВОРОБИ

Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова

ruslan-radega@ukr.net

У статті наведені дані експериментального дослідження морфологічних змін у міокарді щурів в умовах інфузійної корекції експериментальної опікової хвороби.

Інфузійну корекцію експериментальної опікової хвороби проводили із використанням 0,9 % розчину NaCl, лактопротеїну з сорбітолом (Лактопротеїн–С) та колоїдно–гіперосмолярного розчину HAES–LX–5 %.

Морфологічне дослідження препаратів міокарду лівого шлуночка проводили на 1, 3 та 7 добу експерименту.

Аналіз гістологічних препаратів міокарда на світлооптичному рівні показав, що у всіх тварин після нанесення опікової травми відбувалося пошкодження кардіоміоцитів із переважанням порушення кровопостачання серцевого м'яза на рівні судин гемомікроциркуляції, насамперед, венолярно–капілярне повнокрів'я.

Застосування комбінованих гіперосмолярних розчинів зменшувало ступінь і поширеність структурних змін в міокарді, викликаних експериментальною опіковою хворобою. При цьому, більш виражений захисний ефект відзначався у разі застосування HAES–LX–5 %.

Ключові слова: опікова хвороба, міокард, морфологія, щурі, лактопротеїн з сорбітолом, HAES–LX–5 %.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота є фрагментом НДР «Експериментальне обґрунтування ефективності комплексних інфузійних препаратів на моделі опікової хвороби у тварин», № держ. реєстрації 0110U002590.

Вступ. Велика опікова травма викликає суттєві гемодинамічні та кардіодинамічні порушення, які сприяють розвитку сепсису, поліорганної недостатності та смерті. Кардіогенний стрес є відмінною ознакою гострої фази відповіді, а гірші результати лікування опікової пошкодження пов'язані саме з важкою серцевою дисфункцією [2, 3, 6]. Скомпрометована серцева функція призводить до гіперфузії органів, порушення периферичної мікроциркуляції, збільшення зони опіку та зниження резис-

тентності до бактеріальної інфекції в ділянці опікової поверхні [2].

Інфузійна терапія опікового шоку має на меті компенсацію об'єму втраченої рідини із наступною підтримкою об'єму циркулюючої крові на сталому рівні, зменшення набрякового синдрому, нормалізацію кислотно–основної рівноваги, електролітного балансу та білків крові, а також збільшення перфузії органів та тканин.

Дані літератури свідчать про те, що проблема адекватного застосування інфузійно–трансфузійних розчинів в умовах опікового шоку далека від вирішення [1, 4, 5, 8].

Мета дослідження – оцінити морфологічні зміни у міокарді щурів в умовах інфузійної корекції експериментальної опікової хвороби.

Об'єкт і методи дослідження. Експериментальне дослідження було проведене на базі віварію, проблемної науково–дослідної лабораторії функціональної морфології та генетики розвитку науково–дослідного центру (посвідчення ДФЦ МОЗ України № 003/10 від 11.01.2010 року) та хімічної наукової лабораторії кафедри фармакології (посвідчення ДФЦ МОЗ України №000679 від 11.01.2008 року) Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова.

Всі маніпуляції з тваринами та їх утримання проводили у відповідності до “Загальних етичних принципів експериментів на тваринах”, ухвалених Першим національним конгресом з біоетики (Київ, 2001), також керувалися рекомендаціями “Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей” (Страсбург, 1985) і положеннями “Правил доклінічної оцінки безпеки фармакологічних засобів (GLP)”, у повній мірі дотримувалися правил гуманного відношення до експериментальних тварин, що затверджені комітетом з біоетики Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова (протокол № 1 від 14.01.2010 року).

Досліди були виконані на 77 білих щурах–самцях масою 160–180 г, отриманих із віварію Державної установи “Інститут фармакології та токсикології НАМН України”.

Всім щурам під загальною анестезією пропофолом (60 мг/кг маси тварини) моделювали опіки II–III ступеня за методикою Regas [8] та встановлювали у нижню порожнисту вену катетер для внутрішньовенної інфузії.

За характером інфузійної терапії всі піддослідні тварини були випадковим чином розподілені на три групи: до групи 1 – щури, яким вводили 0,9 % розчин NaCl у дозі 10 мл/кг; до групи 2 – щури, яким вводили розчин лактопротеїну з сорбітолом (Лактопротеїн–С, випускається Київським ЗАТ “Біофарма”, Сертифікат про державну реєстрацію МОЗ України № 464/09–300200000 від 12.03.2009 року) у дозі 10 мл/кг; до групи 3 – щури, яким вводили колоїдно–гіперосмолярний розчин HAES–LX–5% (розроблений у ДУ “Інститут патології крові та трансфузійної медицини НАМН України”, м. Львів) у дозі 10 мл/кг.

Перше введення здійснювали через 1 годину після моделювання опікової травми, наступні інфузії виконували 1 раз на добу протягом перших 7 днів проведення експерименту.

Тварин виводили з експерименту на 1, 3 та 7 добу шляхом передозування пропофолового наркозу із дотриманням основних вимог до евтаназії (Додаток 4 «Правила проведення работ с использованием экспериментальных животных», затверджений наказом №755 від 12.08.77 р. МОЗ СРСР «О мерах по дальнейшему совершенствованию организационных форм работы с использованием экспериментальных животных», Хельсинської декларації Всесвітньої Медичної Асоціації (2000)).

Вилучення матеріалу для гістологічного дослідження в усіх випадках проводили з лівого шлуночка щурів. Отримані препарати фіксували у 10% розчині нейтрального формаліну протягом 48 годин, промивали, зневоднювали шляхом проведення через батарею спиртів зростаючої концентрації, проводили через хлороформ та готували з них парафінові блоки. Зрізи лівого шлуночка товщиною 6–8 мкм готували на ротаційному мікротомі, розміщували на склі. Для вивчення морфоцитоархітекtonіки лівого шлуночка забарвлювали зрізи гематоксилін–еозином та за ван–Гізон (для встановлення змін питомої ваги сполучної тканини міокарду). Гістологічне дослідження міокарду здійснювали на мікроскопі Laborlux S (Leitz) при збільшеннях: 10/0,25x10, 40/0,65x10 і 100/1,25x10.

Для мікроскопічного вивчення препаратів та фотофіксації морфологічної картини ми застосовували цитофотометричний комплекс «Olympus CX–41».

Результати досліджень та їх обговорення. У групі тварин з опіковою травмою, яким вводили фізіологічний розчин, протягом всіх визначених термінів у міокарді ми відзначали виражені зміни дисциркуляторного характеру з боку судин гемомік-

роциркуляторного русла (в основному вен малого калібру, венул та капілярів). Просвіт цих судин, в основному, був розширений, вивпнений вільно розташованими серед плазми еритроцитами. Стінка їх була помірно потоншена. У стінці артеріол ми спостерігали ознаки плазморагії. На першу добу експерименту індекс Керногана для артеріол склав $0,26 \pm 0,008$, на третю – $0,23 \pm 0,009$, на сьому – $0,22 \pm 0,008$, для венул – $0,16 \pm 0,006$, $0,15 \pm 0,006$ та $0,17 \pm 0,007$, відповідно. Таким чином, спостерігалися ознаки венозного повнокрів'я, веноулярного стазу. Вкрай нерівномірні зміни ми визначали з боку гемокапілярів. На деяких ділянках капіляри були блоковані для кровотоку (просвіт їх практично не визначався), на інших, навпаки, були різко, в т.ч. паретично розширені, з ознаками повнокрів'я або еритростазу. Такі зміни капілярного русла переважали на 3-ю добу експерименту. З боку строми міокарду були відмічені дрібновогнищеві та поширені (на 3-ю та 7-му добу) діapedезні крововиливи у перимізії, а також помірне, відносно рівномірне, розширення зони пери- і ендомізії ($39,8 \pm 2,03$ мкм та $13,5 \pm 0,62$ мкм, відповідно, у першу добу, $42,1 \pm 2,1$ мкм та $16,4 \pm 0,8$ мкм, відповідно, на третю добу, $44,5 \pm 2,18$ мкм та $18,3 \pm 0,91$ мкм, відповідно, на сьому добу), що ми розцінили, як наявність інтерстиціального набряку серцевого м'язу.

Середній діаметр кардіоміоцитів склав на першу добу $13,7 \pm 0,41$ мкм, на другу – $16,8 \pm 0,34$ мкм, на сьому $15,7 \pm 0,47$ мкм, середня площа їх поперечного зрізу – $122,1 \pm 4,15$ мкм², $220,6 \pm 8,6$ мкм², $189,7 \pm 7,59$ мкм², відповідно. Площа поперечного зрізу ядер, в середньому, склала: на першу добу $30,0 \pm 1,26$ мкм², на другу – $33,1 \pm 1,55$ мкм², на сьому – $39,8 \pm 1,83$ мкм². При цьому, на 3-ю та 7-му добу відзначалася фрагментація поодиноких м'язових волокон, виявлялися зони міофібрилярної дегенерації і ділянки з розволокненням і хвилеподібною звивистістю, як поодиноких, так і окремих груп м'язових волокон. Спостерігалася нерівномірність забарвлення саркоплазми еозином, глибокий розпад міофібрил кардіоміоцитів. Поряд з цим, на 7-му добу виявлялися поодинокі кардіоміоцити з ознаками контрактурного пошкодження: посиленням анізотропії А–дисків міофібрил з одночасним стоншенням ізотропних дисків, місцями аж до їх повного злиття та утворення суцільного анізотропного конгломерату, в якому не визначалася поперечна посмугованість.

У той же час, окремі кардіоміоцити мали ознаки міоцитолізу – значно просвітлену на всьому протязі гомогенізовану саркоплазму. Ми зустрічали також поодинокі кардіоміоцити із значним послабленням тинкторіальних властивостей у центральній частині м'язового волокна і збереженням забарвлення

саркоплазми у периферичних її зонах. Ядра таких клітин мали неправильно овальну форму. Зазначені зміни спостерігали у м'язових волокнах, які були розташовані безпосередньо під ендокардом, або поблизу його. На будь-якому терміні експерименту ми визначали поодинокі (або згуртовані) хвилеподібно змінені м'язові волокна. Також на 7-му добу у міокарді ми виявляли поодинокі дрібні вогнища з виразною вакуолізацією (балонною дистрофією) кардіоміоцитів. Будь-яка клітинна реакція на ушкоджені міоцити була відсутня.

У той же час, вже на 3-ю добу у стромі серцевого м'язу та базальній пластинці ендокарду ми зустрічали дрібні малочисельні лімфо-гістіоцитарні інфільтрати з невеликим числом активних фіброblastів. На 7-му добу запальна клітинна інфільтрація була більш вираженою, ми визначали наявність поодиноких активних фіброblastів, зокрема в субендокардіальній зоні.

У випадку застосування Лактопротеїну-С товщина кардіоміоцитів, в середньому, складала: на першу добу $14,1 \pm 0,56$ мкм, на другу – $16,2 \pm 0,77$ мкм, на сьому $16,0 \pm 0,75$ мкм, середня площа їх поперечного перерізу – $160,8 \pm 8,0$ мкм², $210,9 \pm 10,1$ мкм², $202,3 \pm 10,1$ мкм², відповідно. Площа поперечного перерізу ядер, у середньому, складала: на першу добу $37,0 \pm 1,25$ мкм², на другу – $40,0 \pm 1,6$ мкм², на сьому – $44,2 \pm 1,1$ мкм². Пікнотично змінені ядра, глибокий розпад міофібрил практично не зустрічався. На сьому добу експерименту у 0,9% збережених кардіоміоцитів виявлено пристінкове (переважно) та / або центральне розташування конденсованого ядерного хроматину у вигляді оптично щільних грудочок. Самі ядра, в основному, мали правильну округло-овальну форму. Фрагментації м'язових волокон на всьому протязі ми не відзначали. У той же час з боку міокарду зберігалися, як і в попередній групі експериментальних тварин, ознаки набухання у частині кардіоміоцитів, посилення еозинофілії їх саркоплазми. Ми відзначали ділянки міокарда, де поперечна посмугованість м'язових клітин була нечіткою, а подекуди – взагалі не візуалізувалася. Зберігалися ознаки контрактурного пошкодження у поодиноких м'язових волокнах. Також визначалися м'язові пучки та поодинокі хвилеподібно змінені кардіоміоцити.

Ширина зони перимізії та ендомізії складала, в середньому: $37,7 \pm 1,58$ мкм та $9,6 \pm 0,38$ мкм, відповідно, у першу добу, $38,2 \pm 1,83$ мкм та $14,3 \pm 0,55$ мкм, відповідно, на третю добу, $36,6 \pm 1,5$ мкм та $13,3 \pm 0,53$ мкм, відповідно, на сьому добу. Такі морфометричні параметри свідчили про те, що набряк фіброзної тканини стромі міокарду зберігався, але був менш виражений, ніж в попередньому випадку.

На 3-ю добу у венулах і капілярах ми спостерігали ознаки гіперемії, а також стази, при одночасно-

му відносному малокрів'ї артеріол. Вогнищеві крововиливи не спостерігалися, хоча зберігалася дистонія кровеносних судин, переважно венозної ланки судин гемомікроциркуляторного русла з поодинокими еритроцитарними екстравазатами. Так індекс Керногана для артеріол складав: на першу добу експерименту $0,22 \pm 0,004$, на третю – $0,28 \pm 0,003$, на сьому – $0,24 \pm 0,003$, для венул – $0,19 \pm 0,0022$, $0,16 \pm 0,002$ та $0,21 \pm 0,0025$, відповідно. Ендотелій судин і шлуночків в усі строки мав сплющений вигляд.

На 7-му добу в сполучній тканині інтерстицію міокарда ми спостерігали дрібно-вогнищеву, в основному периваскулярну, інфільтрацію малочисельними гістіоцитарними елементами, плазматичними клітинами і лімфоцитами.

Вище зазначені морфологічні зміни у міокарді спостерігалися розповсюджено, але частіше в тих зонах, які розташовувалися субендокардіально.

На тлі застосування HAES-LX-5% у перші три доби мали місце структурні зміни міокарду на світлооптичному рівні, як збоку кардіоміоцитів так і стромальних елементів. Діаметр кардіоміоцитів, у середньому, дорівнював: на першу добу $14,2 \pm 0,5$ мкм, на третю – $17,2 \pm 0,64$ мкм, площа поперечного їх перетину складала $158,7 \pm 6,34$ мкм² та $230,7 \pm 9,69$ мкм², відповідно. В основному м'язові волокна мали звичайний вигляд та забарвлення. Фрагментації кардіоміоцитів на всьому протязі ми не спостерігали, проте подекуди зустрічалися поодинокі хвилеподібні волокна. У всіх полях зору поперечна посмугованість кардіоміоцитів чітко візуалізувалася, на відміну від поздовжньої, яка не завжди розрізнялася. У субендокардіальній зоні міокарда ми також знаходили поодинокі кардіоміоцити з набуханням, гомогенізацією та еозинофілією цитоплазми. Площа поперечного перерізу ядер складала: на першу добу $35,3 \pm 1,73$ мкм², на третю – $38,4 \pm 1,8$ мкм². Конденсація хроматину по периферії оболонки ядра на третю добу була виявлена менш, ніж в 0,03% ядер.

Ширина зони перимізії складала, в середньому: на першу добу $35,7 \pm 1,64$ мкм, на третю – $39,6 \pm 1,39$ мкм, ендомізії – $10,2 \pm 0,51$ мкм та $13,8 \pm 0,59$ мкм, відповідно. Тобто, стромальний і клітинний набряк зберігався, але був помірним. Морфометричні показники їх достовірно не різнилися із попереднім випадком.

З боку судин гемомікроциркуляторного русла на 1-шу та 3-ю добу реєстрували помірну венулярно-капілярну гіперемію, переважно в субендокардіальній зоні. Індекс Керногана для артеріол складав: на першу добу експерименту $0,19 \pm 0,0076$, на третю – $0,17 \pm 0,0069$, для венул – $0,18 \pm 0,0034$ та $0,17 \pm 0,003$, відповідно. Крововиливів та сладж-феномену не було відмічено. Незначна запальна

клітинна інфільтрація строми семістичного типу спостерігалася на третю добу і була представлена поодинокими розсіяними гістіоцитами та лімфоїдними елементами.

На тлі застосування препарату HAES-LX- 5% на сьому добу експерименту товщина кардіоміоцитів, у середньому, дорівнювала: $13,8 \pm 0,56$ мкм, площа поперечного їх перетину – $117,5 \pm 5,4$ мкм². Самі клітини мали звичайну будову та властивості гістологічного забарвлення. Набухання поодиноких кардіоміоцитів з еозинофілією цитоплазми зрідка виявлялися лише в субендокардіальних відділах. У переважній же більшості м'язових волокон чітко була видима поперечна посмугованість, ядра кардіоміоцитів мали правильну округло-овальну форму, площа поперечного перерізу їх, у середньому, дорівнювала $30,2 \pm 1,29$ мкм². Конденсація хроматину виявлена менш, ніж у 0,02% ядер і мала пристінкове розташування.

Ширина зони перимізію складала, у середньому, $28,5 \pm 0,95$ мкм, ендомізію – $5,8 \pm 0,24$ мкм, і була близькою до показників у групі щурів без опікової травми. Тобто були відсутні достовірні морфометричні ознаки стромального набряку. З боку міокардіальних судин гемомікроциркуляторного русла мало місце помірне, відносно рівномірне, їх кровонаповнення, без ознак дистонії стінки та виходу клітинних елементів крові (еритро- та лейкопедезу). Запальну клітинну інфільтрацію строми ми спостерігали лише у 3-х тварин, у вигляді мало-

чисельних скупчень та поодиноких лімфо-гістіоцитарних елементів. Індекс Керногана при цьому складав: для артеріол $0,19 \pm 0,0038$, венул – $0,19 \pm 0,0041$.

Висновки

1. Аналіз гістологічних препаратів міокарда на світлооптичному рівні показав, що у всіх тварин після нанесення опікової травми відбувалося пошкодження кардіоміоцитів із переважанням порушення кровопостачання серцевого м'язу на рівні судин гемомікроциркуляції, насамперед, венулярно-капілярне повнокрів'я.
2. Застосування комбінованих гіперосмолярних розчинів зменшувало ступінь і поширеність структурних змін в міокарді, викликаних експериментальною опіковою хворобою. При цьому, більш виражений захисний ефект відзначався у разі застосування HAES-LX-5 %.

Перспективи подальших досліджень. При позитивній оцінці застосування колоїдно-гіперосмолярних розчинів лактопротеїну з сорбітолом і HAES-LX-5 % після опікової травми шкіри у щурів, буде надана рекомендація для клінічного випробування даних препаратів у ранні терміни після важких опіків шкіри.

Також, в подальшому, плануємо дослідити морфологічні прояви пошкодження та компенсаторно-приспосувальних змін у серці щурів на пізніх термінах (14-21-30 доба) після опікової травми шкіри та застосуванні колоїдно-гіперосмолярних розчинів лактопротеїну з сорбітолом і HAES-LX-5 %.

References

1. Osadchaya OI, Boyarskaya AM, Sheyman BS. Vliyanie enterosorbtsii na sodержanie pro- i protivovospalitelnykh mediatorov pri tyazheloy termicheskoj travme. *Vnutrishnya meditsina*. 2008; 5-6: 76–8. [Russian].
2. Hoesel LM, Niederbichler AD, Schaefer J, Ipaktchi KR, Gao H, Rittirsch D, Pianko MJ, Vogt PM, J. Sarma V, Su GL, Arbabi S, Westfall MV, Wang SC, Hemmila MR, Ward PA. C5a-blockade improves burn-induced cardiac dysfunction. *J Immunol*. 2007; 178: 7902–10. doi: 10.4049/jimmunol.178.12.7902
3. Williams FN, Herndon DN., Suman OE, Lee JO, Norbury WB, Branski LK, Mlcak RP, Jeschke MG. Changes in cardiac physiology after severe burn injury. *J Burn Care Res*. 2011; 32: 269–74. DOI: 10.1097/BCR.0b013e31820aafcf.
4. Laxenaire MC, Charpentier C, Feldman L. Anaphylactoid reaction to colloid plasma substitutes: incidence, risk factors, mechanism. A French multicenter prospective study. *Ann Fr Anesth Reanim*. 2009; 13: 301–10.
5. Ljunstrom K. Colloid safety: fact and fiction. *Ballieres Clin Anaesthesiol*. 2007; 11: 163-77.
6. Jeschke MG, Chinkes DL, Finnerty CC, Kulp G, Suman OE, Norbury WB, Branski LK, Gauglitz GG, Mlcak RP, Herndon DN. Pathophysiologic response to severe burn injury. *Ann Surg*. 2008; 248: 387–401. DOI: 10.1097/SLA.0b013e3181856241.
7. Regas FC, Ehrlich HP. Elucidating the vascular response to burns with a new rat model. *J Trauma*. 1992; 32 (5): 557–63.
8. Ring J, Messmer K. Incidence and severity of anaphylactoid reactions to colloid volume substitutes. *Lancet*. 2007; 309 (8009): 446–69.

УДК 612.172

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ В МИОКАРДЕ КРЫС В УСЛОВИЯХ ИНФУЗИОННОЙ КОРРЕКЦИИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ОЖОГОВОЙ БОЛЕЗНИ

Фомина Л. В., Радёга Р. В.

Резюме. В статье приведены данные экспериментального исследования морфологических изменений в миокарде крыс в условиях инфузионной коррекции экспериментальной ожоговой болезни.

Инфузионную коррекцию экспериментальной ожоговой болезни проводили с использованием 0,9% раствора NaCl, Лактопротеина с сорбитолом (Лактопротеин-С) и коллоидно-гиперосмолярного раствора HAES-LX-5 %.

Морфологическое исследование препаратов миокарда левого желудочка проводили на 1, 3 и 7 сутки эксперимента.

Анализ гистологических препаратов миокарда на светооптическом уровне показал, что у всех животных после нанесения ожоговой травмы происходило повреждение кардиомиоцитов с преобладанием нарушения кровоснабжения сердечной мышцы на уровне сосудов гемомикроциркуляции, прежде всего, веноулярно-капиллярное полнокровие.

Применение комбинированных гиперосмолярных растворов уменьшало степень и распространенность структурных изменений в миокарде, вызванных экспериментальной ожоговой болезнью. При этом, более выраженный защитный эффект отмечался в случае применения HAES-LX-5%.

Ключевые слова: ожоговая болезнь, миокард, морфология, крысы, лактопротеин с сорбитолом, HAES-LX-5%.

UDC 612.172

Morphological Changes in the Rats' Myocardium under the Conditions of Infusion Correction of the Experimental Burning Disease

Fomina L., Radoha R.

Abstract. Burn shock infusion therapy is intended to compensate the loss of fluid volume, followed by support blood volume at a constant level, reducing edema syndrome, normalization of acid-base balance, electrolyte balance and blood proteins. It also increases organs' and tissues' perfusion. Scientific sources indicate that the problem of adequate use of infusion-transfusion solutions in condition of burn shock is unsolved yet.

The main purpose of the article is to present the results of experimental research of morphological changes in myocardium of rats under the conditions of infusion correction in experimental burn disease.

Infusion correction of experimental burn disease was performed using a 0.9% solution of NaCl, Lactoprotein with Sorbitol (Lactoproteinum-C) and colloid-hyperosmolar solution HAES-LX-5%.

Morphological examination of myocardial left ventricular was conducted on the 1st, 3rd and 7th days of the experiment.

The analysis of the myocardial histological specifics on light-optical level illustrated that all animals had damaged cardiomyocytes after burn injuries. But the most dramatic disorders of the heart muscle circulation were on the level of hemo-microcirculation vessels, primarily, venuljarnom-capillary plethora. In the clinch, the revealed pathological changes had different degrees of severity and prevalence, depending on of the pharmacological agent that was used to improve the condition. The largest pathomorphological changes occurred in the myocardium of animals with burn injuries after infusion of the NaCl 0,9% solution, which was confirmed by morphometrical analysis. So, the expansion of peri- and endomysium constituted $39,8 \pm 2,03$ mkm and $13,5 \pm \pm 0,62$ mkm comparing with the results taken from rats without burn injuries $29,5 \pm 1,18$ mkm and $4,9 \pm 0,23$ mkm respectively, $p < 0.001$. In this case, the areas with severe myocardial degeneration, edema and even necrosis of individual cardiomyocytes form (in response to alteration) small hearths of productive inflammation were met, containing mainly macrophages and lymphocytes. The kind of inflammation demonstrates that on the 7th day after application of NaCl 0,9% solution, the remodeling of damaged myocardium areas has not been finished.

The use of combined hyperosmolar solutions reduced the extent and prevalence of structural changes in the myocardium caused by experimental burn disease. In this case, less pronounced protective effect was observed in the case of Lactoproteinum-C usage. In the myocardium signs of edema, circulatory disorders were preserved, there were also signs of productive inflammation and significant degenerative changes of cardiomyocytes. When using HAES-LX-5% during the first three days of the experiment pathologically altered isolated cardiac muscle fibers, scattered histiocytic elements in the stroma were also detected, but circulatory disorders and edema (both stromal and intracellular) were significantly lower. On the 7th day (at the end of the experiment) in animals receiving HAES-LX-5%, changes in the myocardium were minimal and mosaic, and the histological structure of the cardiac muscle was close to that in non-thermally injured animals. Signs of inflammation and severe circulatory disorders were also practically absent.

Keywords: burn disease, myocardium, morphology, rats, Lactoproteinum with Sorbitol, HAES-LX-5%.

Стаття надійшла 21.09.2017 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs02.05.074

УДК 616.36-001-073"408"

Бабкіна О. П.¹, Коробко І. С.², Золотаревський Р. С.³

ДИНАМІКА ЗМІН УЛЬТРАЗВУКОВИХ ПОКАЗНИКІВ ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ ПРИ МЕХАНІЧНІЙ ТРАВМІ

¹Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, Київ

²ДЗ «Луганський державний медичний університет», Рубіжне

³Ст-Луганська ЦРЛ, с.м.т. Станиця Луганська

hpbsme@gmail.com

В результаті проведених досліджень нами виявлена закономірна динаміка змін ультразвукових показників підшлункової залози у травмованих та загиблих внаслідок заподіяних травм, що вказує на можливість розробки комплексу критеріїв для оцінки встановлення давності виникнення ушкоджень внутрішніх органів, зокрема, підшлункової залози. Встановлено, що клінічна та ультразвукова діагностика у всіх випадках механічної травми з ушкодженням підшлункової залози є достатньо складною. Характерними ультразвуковими критеріями ушкоджень підшлункової залози в першу добу є відсутність чітких контурів залози, їх переривчастість, збільшення розмірів залози, наявність гіпоехогенних ділянок різного розміру. У випадках повного розчавлення залози в її проекції визначається безструктурна маса з перипанкреотичною рідиною інфільтрацією, яка має вигляд гіпо- та анехогенних утворень з нечіткими контурами в проекції сальникової сумки. В подальшому у хворих прогресували явища деструктивного панкреатиту. У випадках розвитку неінфільтративного панкреонекрозу у пацієнтів спостерігали картину псевдокист підшлункової залози.

Ключові слова: травма, давність, підшлункова залоза, ультразвукові показники.

Вступ. В загальній структурі механічної травми паренхіматозних органів черевної порожнини кількість ушкоджень підшлункової залози за різними даними складає від 1,5 до 9 % та характеризується високою летальністю за різними даними від 12 % до 42 % внаслідок відсутності клінічних симптомів,

тому є труднощі в діагностиці [1-4]. Для вирішення питання діагностики травми підшлункової залози застосовується багато лабораторних методів, але доцільним та достовірним для встановлення давності виникнення ушкоджень підшлункової залози при механічній травмі є метод ультразвукової діагностики.

Метою даної роботи було вивчення динаміки змін ультразвукових показників підшлункової залози при різноманітних видах механічних травм в залежності від давності заподіяння ушкоджень.

Матеріал та методи дослідження. Ультразвукову діагностику з метою виявлення патологічних змін органів і тканин проводили за допомогою ультразвуку частотою від 0,5 до 1,5 млн коливань на апаратах Sonoace 8000 (Південна Корея), Sonosite Titan (США) з використанням низькочастотних датчиків, які дозволяли проводити дослідження на великій глибині. Застосовували прокольне, поперечне та косе сканування з усіх можливих доступів згідно протоколу ультразвукового сканування органів черевної порожнини та заочеревинного простору послідовно в В-режимі. досліджували стан печінки, підшлункової залози, селезінки, потім нирок. Дослідження органів черевної порожнини та заочеревинного простору проводили при вступі в медичні заклади у 28 травмованих, а також в динаміці на 1, 2, 3 та 5 добу після травми.

Усі досліді проводили у відповідності до Конвенції Ради Європи «Про захист прав людини і людської гідності в зв'язку з застосуванням досягнень біології та медицини: Конвенція про права людини та біомедицину (ETS № 164)» від



Рис. 1. Гостре рідинне скупчення в проекції головки підшлункової залози жінки, 26 років, в перші 6 годин після травми. В-режим

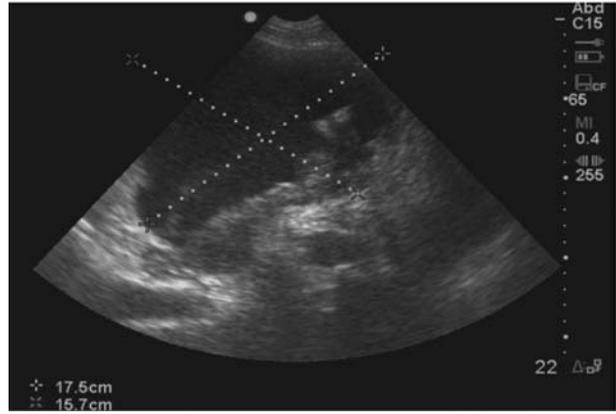


Рис. 2. Скупчення рідини в сальниковій сумці в проекції хвоста підшлункової залози чоловіка, 48 років, через 18 годин після травми. В-режим

04.04.1997 р і Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації (2008 г.). Кожен пацієнт підписував інформовану згоду на участь у дослідженні.

Результати дослідження та їх обговорення.

За нашими даними при встановленні травми підшлункової залози допомагає добре зібраний анамнез, знання механізму травми, лабораторні дослідження крові, проведення лапароскопії черевної порожнини та заочеревинного простору, УЗД внутрішніх органів черевної порожнини. Клінічна та ультразвукова діагностика травм підшлункової залози є достатньо складною у всіх випадках механічної травми. Ізольовані uszkodження підшлункової залози ми спостерігали у 5 пацієнтів (18 %), з яких 3 чоловічої та 2 жіночої статі, в інших 23 постраждалих (82 %), з яких 17 чоловічої та 5 жіночої статі, травма підшлункової залози була сукупною з uszkodженнями печінки, селезінки, кишечника. Ультразвукове дослідження ускладнювалося наявністю гіперпневматозу кишечника при розвитку динамічної непрохідності кишківника та розлитого перитоніту. У 28 постраждалих (18 чоловічої та 10 жіночої статі) в перші 6 годин ми спостерігали відсутність чітких контурів залози, їх переривчатість, збільшення розмірів залози у 1,5–2 рази, зміна характеру ехогенності за рахунок появи гіпоехогенних ділянок різного розміру. При повному розчавленні залози в її проекції визначали безструктурну масу з наявністю перипанкреатичної рідинної інфільтрації. Перипанкреатична рідина, яку ми спостерігали в 6 випадках в перші години після травми, мала вигляд гіпо- та анехогенних утворень в проекції сальникової сумки. У даних постраждалих підшлункова залоза не мала чітких меж та форми, в заочеревинній клітковині формувалася більш чи менш великий інфільтрат (рис. 1).

Через 18–24 години після травми, ультразвукові критерії ставали більш чіткими на фоні посттрав-

матичного панкреатиту, який починав утворюватися в даний час. Скупчення рідини в сальниковій сумці нами розцінювалося, як один з достовірних критеріїв ушкодження підшлункової залози (рис. 2). З 2-ї по 7 добу у 11 хворих прогресували явища інфільтративного панкреатиту. У випадках розвитку неінфільтративного панкреонекрозу у пацієнтів ми спостерігали картину псевдокисти підшлункової залози у вигляді поодиноких або множинних утворень округлої або овальної форми, які містили рідину з дистальним псевдо посиленням (рис. 3). В режимі кольорового доплерівського картування такі рідинні скупчення були у вигляді поодиноких або множинних утворень округлої або овальної форми, інколи з потовщеними стінками (рис. 4).

У випадках, коли ми спостерігали розвиток панкреонекрозу, ультразвукова картина рідинних скупчень змінювалася за рахунок потовщення стінок. При розвитку інфікованого панкреонекрозу ультразвукова картина рідинних скупчень змінювалася: стінки потовщувались, в середньому, до

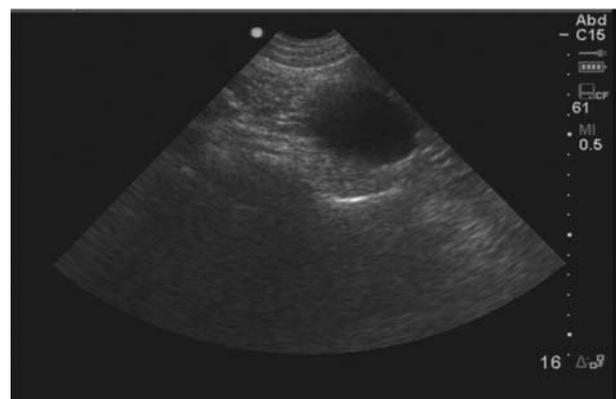


Рис. 3. Формування псевдокисти в проекції хвоста підшлункової залози чоловіка, 56 років, на 4 добу після травми. В-режим

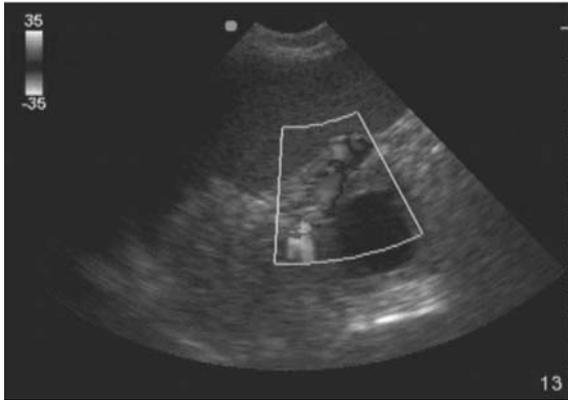


Рис. 4. Формування псевдокисти в проекції головки підшлункової залози жінки, 26 років, на 5 добу після травми. Режим кольорового доплерівського картування

0,8±0,24 см, у просвіті кисти, на фоні гіпо- чи анехогенного вмісту, візуалізувались гіперехогенні маси, які займали до 1/2 просвіту. Гіперехогенні включення на підставі клінічної картини нами були розцінені як секвестри підшлункової залози в результаті тяжкого панкреонекрозу. Після 7 доби можливий повний самочинний лізис псевдокист невеликих розмірів або розвиток нагноєння. Через 2–3 неділі після травми в 4 випадках ми спостерігали кровотечу з ерозивних судин у порожнині псевдокисти або парапанкреатичного інфільтрату.

Висновки. Таким чином, в результаті проведених досліджень нами виявлена закономірна динаміка змін ультразвукових показників підшлункової

залози у травмованих та загиблих внаслідок заподіяних травм, що вказує на можливість розробки комплексу критеріїв для оцінки встановлення давності виникнення ушкоджень внутрішніх органів заочеревинного простору, зокрема, підшлункової залози. Встановлено, що клінічна та ультразвукова діагностика у всіх випадках механічної травми з ушкодженням підшлункової залози є достатньо складною. Характерними ультразвуковими критеріями ушкодження підшлункової залози в першу добу є відсутність чітких контурів залози, їх переривчастість, збільшення розмірів залози, наявність гіпоехогенних ділянок різного розміру. У випадках повного розчавлення залози в її проекції визначається безструктурна маса з перипанкреотичною рідинною інфільтрацією, яка має вигляд гіпо- та анехогенних утворень з нечіткими контурами в проекції сальникової сумки. В подальшому у хворих прогресували явища деструктивного панкреатиту. У випадках розвитку неінфільтративного панкреонекрозу у пацієнтів спостерігали картину псевдокист підшлункової залози.

Перспективи подальших досліджень. Своєчасне виявлення ушкоджень підшлункової залози, особливо протягом перших годин з моменту травмування, завдяки якому встановлюється характер та давність травми, значно поліпшує вибір методів діагностики та лікування пацієнтів та зменшує рівень летальності, тому проведення подальших досліджень в даній галузі є досить перспективним.

References

1. Babkina OP, Gerasimenko OI, Kazimirko NK, et al. *Establishing the limitation period for damage to the abdominal cavity and retroperitoneal space in injured and killed persons due to a combined injury.* Lugansk: SPD Reznikov VS, 2013. 152 p. [Russian].
2. Bilyakov AM. *Forensic medical substantiation of the duration of the course of a lethal mechanical trauma due to metabolic changes in the body in the early term of the antimetrical period: Abstr. Dr. Sci. (Med.).* Kyiv, 2014. 40 c. [Ukrainian].
3. Boyko VV, Lelytsia AV, Milovidova G.E., Sotsky AM. Postoperative intra-abdominal bleeding in patients with abdominal trauma. *Kharkiv Surgical School.* 2014; 1: 67-70. [Ukrainian].
4. Dubrov SO. Basic principles of intensive therapy of patients with polytrauma at an early stage. *Ways of optimization. Science Rise.* 2015; 5 (4): 117-23.

УДК 616.36-001-073"408"

ДИНАМИКА ИЗМЕНЕНИЙ УЛЬТРАЗВУКОВЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПРИ МЕХАНИЧЕСКОЙ ТРАВМЕ

Бабкина Е. П., Коробко И. С., Золотаревский Р. С.

Резюме. В результате проведенных исследований выявлена закономерная динамика ультразвуковых показателей поджелудочной железы у травмированных и погибших от травм, что свидетельствует о возможности установления давности повреждений, в частности, поджелудочной железы. Установлено, что клиническая и ультразвуковая диагностика во всех случаях механических травм с повреждением поджелудочной железы является достаточно сложной. Характерными ультразвуковыми критериями поврежденной поджелудочной железы в первые сутки является отсутствие четких контуров железы, их прерывистость, увеличение размеров железы, наличие гипоехогенных участков разного размера. В случае

полного размозження железы в ее проекции определяется бесструктурная масса с перипанкреотической жидкой инфильтрацией, которая имеет вид гипо- та анэхогенных образований с нечеткими контурами в проекции сальниковой сумки. В дальнейшем у больных прогрессировали явления деструктивного панкреатита.

Ключевые слова: травма, давность, поджелудочная железа, ультразвуковые показатели.

UDC 616.36-001-073"408"

Dynamics of the Ultrasound Indexes Changes of Pancreas during Mechanical Trauma

Babkina O., Korobko I., Zolotarevskiy R.

Abstract. In case of mechanical trauma of parenchymal abdominal organs the number of damage to the pancreas according to various data is 1.5 to 9% and is characterized by high mortality from 12% to 42% due to the absence of clinical symptoms. Therefore, there are difficulties in diagnosing. With the aim to solve the problem of pancreatic trauma number of laboratory methods usually are used: laparoscopic, biochemical, biophysical, ultrasound diagnostics, and others. The ultrasound diagnostic method is reasonable and reliable for establishing the limitation of the pancreas damage occurrence in case of mechanical injury.

The purpose of research is to study the dynamic changes of pancreas ultrasound parameters at various types of mechanical injury, depending on the period of injury.

Materials and methods. Ultrasound diagnosis using ultrasound frequency from 0.5 to 1.5 million vehicles fluctuations on Sonoace 8000 (South Korea), Sonosite Titan (USA) was performed to detect pathological changes in organs and tissues. 28 injured were examined. Examination of the abdomen and retroperitoneal area was conducted as well as the dynamics of 1, 2, 3 and 5 days after injury.

Results and discussion. According to collected data, when establishing this type of injury, knowledge of the mechanism of injury, laboratory blood and urine tests helps with the maintenance of a laparoscopy of the abdominal cavity and retroperitoneum, ultrasound of the internal organs of the abdominal cavity. Clinical and ultrasound diagnosis of pancreatic injury is quite complicated in all cases of mechanical injury. Isolated pancreatic damage was observed in 5 patients (18%), of which 3 males and 2 females, in the other 23 suffered (82%), of which 17 males and 5 females, pancreatic injury was combined with liver damage, gall bladder and extrahepatic bile duct, spleen, intestine. Ultrasound examination was complicated by the presence of intestinal hyperpneumatosis in the development of dynamic bowel obstruction and diffuses peritonitis. In 28 victims (18 males and 10 females) in the first 6 hours a lack of clear contours of the gland, their discontinuity, an increase in the size of the gland in 1.5-2 times, a change in the nature of echogenicity due to the appearance of hypoechoic regions of different sizes were observed. With complete crushed glands in its projection, the unstructured mass was determined with the presence of peri-penetrating fluid infiltration. The peri-pancreatic fluid, which was observed in 6 cases in the first hours after the injury, had the appearance of hypo- and anechoic formations in the projection of a stuffing box bag. In the affected pancreas, there was no clear boundary and form; more or less infiltration was formed in the retroperitoneal cellular tissue.

Conclusions. Thus, it was found out that natural dynamics of changes in the ultrasound parameters of the pancreas in the injured and died as a result of the injuries, indicate the possibility of developing a set of criteria for assessing the establishment of the limitation of the occurrence of damage to the internal organs of the retroperitoneal space, in particular, the pancreas. It has been established that clinical and ultrasound diagnostics in all cases of mechanical injury with pancreas damage was quite complicated. Characteristic ultrasound criteria for pancreas damage in the first day was the absence of clear contours of the gland, their discontinuity, the increase in the size of the gland, the presence of hypoechoic regions of various sizes. In cases of complete degeneration of the gland in its projection, a nonstructural mass with peripanecrotic fluid infiltration, which had the appearance of hypo- and anechoic formations with fuzzy contours in the projection of a stuffing bag, was determined.

Keywords: trauma, remoteness, pancreas, ultrasound indexes.

Стаття надійшла 25.09.2017 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs02.05.078

УДК 616.62–003.7–089.879–089.819–089.168.1

Колупаев С. М., Савенков В. И.

ВЫБОР ТАКТИКИ ВЕДЕНИЯ БОЛЬНЫХ ПОСЛЕ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОЙ УДАРО-ВОЛНОВОЙ ЛИТОТРИПСИИ

Харьковский национальный медицинский университет

sm_kolupayev@ukr.net

В работе представлен опыт применения экстракорпоральной ударно-волновой литотрипсии (ЭУВЛ) у 127 пациентов с уролитиазом. Выбор тактики послеоперационного ведения больных определялся локализацией конкремента, его размерами, выраженностью болевого синдрома, а также наличием эпизодов обострения хронического пиелонефрита в анамнезе. В результате сравнительного анализа стационарного и амбулаторного ведения больных после ЭУВЛ, в качестве тактики первого выбора можно рассматривать амбулаторное ведение пациентов, за исключением случаев почечной локализации конкремента, размерами более 1,5 см, выраженного болевого синдрома, требующего введения более 3 доз анальгетиков в сутки, также наличия эпизода обострения хронического пиелонефрита в течение 2 недель перед проведением ЭУВЛ. Учет вышеуказанных факторов позволяет улучшить результаты литотрипсии и снизить риск возникновения осложнений.

Ключевые слова: экстракорпоральная ударно-волновая литотрипсия, мочекаменная болезнь, тактика ведения.

Связь работы с научными программами, планами, темами. Данная работа является фрагментом НИР «Обгрунтування, розробка та вибір малоінвазивних хірургічних методів лікування хворих на обструктивні захворювання нирок, з урахуванням етіопатогенетичних механізмів обструкції», № государственной регистрации 0116U004983.

Введение. Мочекаменная болезнь занимает одно из ведущих мест в структуре урологической заболеваемости. По данным периодических изданий, до 9% всего населения Европы страдает данным заболеванием [5]. Экстракорпоральная ударно-волновая литотрипсия (ЭУВЛ), широко применяющаяся на протяжении последних десятилетий у пациентов с камнями почек и мочеточников, не потеряла своей актуальности и по-прежнему является достойной альтернативой эндоскопическим и перкутаным методикам при камнях, размерами до 2 см [1, 3]. Основная цель ЭУВЛ – фрагментация

камней и бессимптомное отхождение фрагментов. Противопоказаниями к ЭУВЛ являются: беременность, острый воспалительный процесс в органах мочевыделительной системы, нарушения свертывающей системы крови, обструкция мочевыводящих путей [4]. Результаты ЭУВЛ, а также возможные осложнения во многом зависят от тактики послеоперационного ведения больных [2].

Цель работы состояла в изучении факторов, определяющих выбор тактики ведения пациентов после проведения ЭУВЛ.

Материалы и методы исследования. В настоящей работе нами проанализированы результаты применения данного метода у 127 пациентов (женщин – 68, мужчин – 59) с уролитиазом. Средний возраст больных составил 46,7 лет (19–87 лет). Почечная локализация камней имела место у 55 (43,3%), камни мочеточника у 72 (56,7%) больных. Размеры почечных камней варьировали от 6 до 20 мм, размеры камней мочеточников составляли от 5 до 17 мм. Сеансы ЭУВЛ выполнялись на литотриптере с электромагнитным типом генерации ударных волн «Dornier Compact Sigma» (Германия), под ультразвуковым контролем.

Количество импульсов определялось размерами камня, а также характером дезинтеграции, наблюдаемой в процессе дробления, и составляло от 700 до 2750 при частоте 90 в минуту и среднем уровне мощности ударных волн 1,7, согласно технических характеристик данной модели литотриптера.

Тактика послеоперационного ведения больных (амбулаторное или стационарное) определялась локализацией конкремента, его размерами, выраженностью болевого синдрома, а также наличием эпизодов обострения хронического пиелонефрита в анамнезе. Показаниями к стационарному лечению у 22 (17,3%) больных являлись почечная локализация камней, размерами более 1,5 см, болевой синдром, требующий введения более 3 доз анальгетиков в сутки, а также наличие эпизода обострения хронического пиелонефрита в течение двух недель перед проведением ЭУВЛ. Во всех

остальных случаях – 105 (82,6%) больных, литотрипсия проводилась амбулаторно. В послеоперационном периоде всем пациентам назначались таблетированные спазмолитики (дротаверин, скополамин) в сочетании с альфа-адреноблокаторами (тамсулозин). Больным, у которых в течение двух предшествующих недель имел место эпизод обострения хронического пиелонефрита, назначались антибактериальные препараты. Контрольное обследование проводилось на 5 день после ЭУВЛ и состояло в клинической оценке симптомов мочекаменной болезни (выраженность болевого синдрома, дизурических явлений, количество эпизодов почечной колики), случаев обострения хронического пиелонефрита, а также ультразвуковой оценке состояния почек и мочевыводящих путей, наличия и размеров фрагментов камня. При наличии фрагментов камня более 5 мм, назначался повторный сеанс ЭУВЛ.

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.

Результаты исследования и их обсуждение.

Сеансы ЭУВЛ, при вышеуказанных параметрах, были безболезненными у 118 (92,9%) пациентов, у 9 (7,1%) больных имел место умеренный болевой синдром, для купирования которого было достаточно внутримышечного введения 1% раствора кеторолака трометамин.

У пациентов амбулаторной группы среднее количество сеансов ЭУВЛ, необходимое для полной дезинтеграции конкремента, составило 1,5 при его локализации в лоханке почки, 1,8 – для чашечных камней и 1,3 для камней мочеточника. Количество сеансов ЭУВЛ прямо коррелировало с размерами камня ($p=0,04$). В результате применения ЭУВЛ как монотерапии, состояние “stone-free” было достигнуто у 93,2% пациентов с камнями мочеточника, 88,2% больных с камнями лоханки почки и у 77,4% больных с чашечными камнями. Наблюдалась прямая корреляционная зависимость состояния “stone-free” от исходных размеров конкремента ($p=0,05$).

Большинство пациентов (92,4%), находившихся на амбулаторном лечении отметили уменьшение частоты возникновения и выраженности болевых приступов после проведения ЭУВЛ. Госпитализация в течение 5 дней после проведения ЭУВЛ потребовалась 8 (7,6%) пациентам, при этом в 5 (4,7%) случаях она была связана часто повторяющимися приступами почечной колики, в

3 (2,8%) случаях – с обострением хронического пиелонефрита. Необходимость в проведении дополнительных эндоскопических вмешательств (уретеролитоэкстракция) возникла у 4 (3,8%) пациентов.

У пациентов, находившихся на стационарном лечении, показатель количества сеансов ЭУВЛ, превысил аналогичный показатель амбулаторной группы в случаях почечной локализации конкремента, что является вполне закономерным, так как стационарный подход применялся у больных с крупными размерами почечных камней (более 1,5 см). Среднее количество сеансов литотрипсии, необходимое для полной дезинтеграции конкремента, составило 2,1, при его локализации в лоханке, 1,9 – для чашечных камней, и 1,3 – для камней мочеточника. Отмечена прямая корреляционная зависимость между количеством сеансов ЭУВЛ и размерами камня.

Состояние “stone-free” в стационарной группе было достигнуто у 96,4% пациентов с камнями мочеточника, 83,3% больных с камнями лоханки почки и у 76,2% больных с чашечными камнями.

При анализе характера течения послеоперационного периода, отмечена большая частота возникновения ургентных эпизодов, таких как почечная колика и обострение пиелонефрита у больных, находившихся на стационарном лечении. В данной группе пациентов учащение приступов почечной колики было отмечено у 4 (18,1%) больных, для купирования которой в 3 (13,6%) случаях требовалось введение наркотических анальгетиков. Обострение хронического пиелонефрита имело место у 3 (13,6%) стационарных больных. Вышеуказанные осложнения в послеоперационном периоде наблюдались у больных с почечной локализацией конкремента. Эндоскопические вмешательства (контактная уретеролитотрипсия, уретеролитоэкстракция) с целью удаления фрагментов камня проведены у 2 (9%) пациентов.

Полученные данные свидетельствуют о целесообразности дифференцированного подхода в выборе показаний к стационарному ведению больных после ЭУВЛ, что существенно снижает риск возникновения острых симптомов, требующих оказания неотложной медицинской помощи в амбулаторных условиях.

Выводы и перспективы дальнейших исследований. Факторами, определяющими выбор тактики ведения больных после ЭУВЛ, являются локализация камня, его размеры, выраженность болевого синдрома, наличие эпизодов обострения пиелонефрита в анамнезе. В качестве тактики первого выбора можно рассматривать амбулаторное ведение пациентов, за исключением случаев

почечной локализации конкремента, размерами более 1,5 см, выраженного болевого синдрома, требующего введения более 3 доз анальгетиков в сутки, а также наличия эпизода обострения хронического пиелонефрита в течение 2 недель перед проведением ЭУВЛ. Учет вышеуказанных факторов позволяет улучшить результаты литотрипсии и снизить риск возникновения осложнений.

ческого пиелонефрита в течение 2 недель перед проведением ЭУВЛ. Учет вышеуказанных факторов позволяет улучшить результаты литотрипсии и снизить риск возникновения осложнений.

References

1. Gubar AO, Dovbish MA, Fedusenko OA, Dovbish IM, Mishchenko OM. Kharakter uskladnen ta yikh profilaktika pislya distantsiynoi udarno-khvilovoi litotripsiyi. *Urologiya*. 2012; 1: 13-21.
2. Kudryash VL, Marshev SV, Gabliya MYu, Evgrashov YuN. Prakticheskie aspekty primeneniya distantsionnoy litotripsii u bolnykh mochekamennoy boleznju. *Urologiya*. 2013; 2: 12-7.
3. Pavlov VN, Alekseev AV, Pushkarev AM, Iskhakova RS, Garipov MR, Makhmutyanova AA. Distantsionnaya litotripsiya: dostoinstva, nedostatki i perspektivy. *Urologiya*. 2016; 4: 122-6.
4. Türk C, Petrik A, Sarica K, Seitz C, Skolarikos A, Straub M, Knoll T. Guidelines on urolithiasis. EAU Guidelines on Diagnosis and Conservative Management of Urolithiasis. *Eur Urol*. 2016 Mar; 69 (3): 468-74. PMID: 26318710. doi: 10.1016/j.eururo.2015.07.040.
5. Ramello A, Vitale C, Marangella M. Epidemiology of nephrolithiasis. *J Nephrol*. 2000; 13 (Suppl 3): 45-50. PMID: 11132032.

УДК 616.62–003.7–089.879–089.819–089.168.1

ВИБІР ТАКТИКИ ВЕДЕННЯ ХВОРИХ ПІСЛЯ ЕКСТРАКОРПОРАЛЬНОЇ УДАРО-ХВИЛЬОВОЇ ЛІТОТРИПСІЇ

Колупасєв С. М., Савенков В. І.

Резюме. У роботі представлено досвід застосування екстракорпоральної ударно-хвильової літотрипсії (ЕУХЛ) у 127 пацієнтів з уролітіазом. Вибір тактики післяопераційного ведення хворих визначався локалізацією конкременту, його розмірами, виразністю болювого синдрому, а також наявністю епізодів загострення хронічного піелонефриту в анамнезі. За результатами порівняльного аналізу стаціонарного і амбулаторного ведення хворих після ЕУХЛ, в якості тактики першого вибору можна розглядати амбулаторне ведення пацієнтів, за винятком випадків ниркової локалізації конкременту, розмірами більше 1,5 см, болювого синдрому, що вимагає введення більш 3 доз анальгетиків на добу, також наявності епізоду загострення хронічного піелонефриту протягом 2 тижнів перед проведенням ЕУХЛ. Урахування вищевказаних чинників дозволяє поліпшити результати літотрипсії та знизити ризик виникнення ускладнень.

Ключові слова: екстракорпоральна ударно-хвильова літотрипсія, сечокам'яна хвороба, тактика ведення.

UDC 616.62–003.7–089.879–089.819–089.168.1

The Further Treatment Tactics Choice of Patients after Extracorporeal Shock-Wave Lithotripsy

Kolupayev S. M., Savenkov V. I.

Abstract. Extracorporeal shock-wave lithotripsy (ESWL) has been widely used for the last decades and has proved to be a worthy alternative to endoscopic and percutaneous techniques for stones up to 2 cm in size. The results of ESWL as well as possible complications depend on the tactics of postoperative treatment of patients.

The purpose of the research was to examine the factors determining the further treatment tactics choice of patients after ESWL.

Materials and methods. The ESWL were used in 127 patients (women – 68, men – 59) with urolithiasis. The sizes of kidney stones varied from 6 to 20 mm, the size of the stones of the ureters was 5 to 17 mm. The ESWL sessions were performed on the Dornier Compact Sigma lithotripter (Germany), under ultrasonic control. Tactics of postoperative patients' treatment (outpatient or in hospital) was determined by the localization of the stone, its sizes, severity of the pain syndrome, as well as the presence of exacerbation chronic pyelonephritis episodes in the anamnesis. 27 (17,3%) of patients with renal localization of stones, stone diameter of more than 1.5 cm, pain syndrome, requiring more than 3 doses analgesics per day, as well as the presence of an episode of exacerbation of chronic pyelonephritis during last two weeks before ESWL were hospitalized. In 105 (82.6%) patients the lithotripsy was carried out on outpatient basis.

Results. The majority of patients (92.4%) who were on outpatient treatment noted a decrease in incidence and the severity of painful attacks after ESWL. Hospitalization within 5 days after ESWL was required, in 8 (7.6%) patients. In 5 (4.7%) cases it was associated with repetitive attacks of renal colic, in 3 (2.8%) cases with exacerbation of chronic pyelonephritis.

The incidence of attacks of renal colic was observed in 6 (27.2%) patients treated in the hospital. Exacerbation of chronic pyelonephritis occurred in 2 (9%) of hospitalized patients. The above complications in the postoperative period were observed in patients with kidney localization of the stone. The ultrasound investigation was performed in 5 days after ESWL. The absence of stones in the kidneys and urinary tracts was noted in 76 (72.3%) patients of the outpatient group and in 14 (63.3%) patients treated in the hospital. The repeated session of ESWL was performed in patients with residual fragments of stone more than 4 mm.

Conclusions. Factors determining the treatment tactics after ESWL are the localization of the stone, its sizes, severity of the pain syndrome, and presence of exacerbation of pyelonephritis episodes in the anamnesis. Outpatient patients' treatment can be considered as a first choice. Hospital treatment is recommended in patients with kidney stone larger than 1.5 cm, severe pain syndrome, requiring more than 3 doses of analgesics per day, and an episode of exacerbation of chronic pyelonephritis within 2 weeks before ESWL.

Keywords: extracorporeal shock wave lithotripsy, urolithiasis, treatment tactics.

Стаття надійшла 18.09.2017 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs02.05.082

УДК 616.33–006.6–06–089

Лазирський В. О.

ХІРУРГІЧНА ТАКТИКА ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА УСКЛАДНЕНИЙ МІСЦЕВOROЗПОВCЮДЖЕНИЙ РАК ШЛУНКУ

Харківський національний медичний університет

vlazirskiy@gmail.com

Робота базується на аналізі результатів оперативного лікування 418 хворих на ускладнений місцеворозповсюджений рак шлунка. Перебіг основного захворювання було ускладнено кровотечею у 252 (60,3%) хворих, стенозом – у 89 (21,3%), перфорацією – у 15 (3,5%), та їх поєднанням – у 62 (14,8%). Радикальні операції виконані у 168 (40,2%) хворих, у 250 (59,8%) – паліативні та симптоматичні. Післяопераційні ускладнення виникли у 82 хворих (19,6%), післяопераційна летальність складала 7,2% (30 хворих).

Ключові слова: ускладнений місцеворозповсюджений рак шлунка, хірургічне лікування.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота є фрагментом комплексної НДР ХНМУ «Розробка сучасних методів хірургічного лікування і профілактики захворювань і травм органів очеревини та грудної клітини у хворих з високим операційним ризиком», № державної реєстрації 0113U002537.

Вступ. Незважаючи на тенденцію зниження захворюваності на рак шлунка проблема лікування ускладнених форм захворювання залишається однією з найбільш складних і актуальних [1, 2, 5]. До 60–80% хворих надходить на лікування з запущеними формами захворювання при наявності важких ускладнень [2, 4]. Частота розвитку післяопераційних ускладнень варіює від 16,3 до 48,0% а летальності від 8,3 до 37,2% [2, 3, 4, 6].

Мета дослідження: покращення результатів лікування хворих з ускладненим місцеворозповсюдженим раком шлунка.

Матеріали та методи дослідження. Дослідження засноване на аналізі результатів лікування 418 хворих з місцево поширеним раком шлунка, які перебували на лікуванні у «ДУ Інститут загальної та невідкладної хірургії ім. В.Т. Зайцева» НАМН України з 1996 р. по 2015 р., у віці від 18 до 85 років. Середній вік 61,9±8,9 років. Чоловіків – 261 (62,4%), жінок – 157 (37,6%).

Усі досліді проводили у відповідності до Конвенції Ради Європи «Про захист прав людини і людської гідності в зв'язку з застосуванням досяг-

нень біології та медицини: Конвенція про права людини та біомедицину (ETS № 164)» від 04.04.1997 р., і Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації (2008 р.). Кожен пацієнт підписував інформовану згоду на участь у дослідженні.

Всі хворі рандомізовані на дві групи: порівняння – 212 хворих (перебували на лікуванні з 2006 по 2010 рр.), основну – 206 хворих (період лікування з 2011 по 2015 рр.). У групі порівняння застосовувалися загальноприйняті хірургічна тактика і операції. В основній групі використовувалася активно-індивідуалізована двохетапна хірургічна тактика і розроблені комбіновані і реконструктивно-відновлювальні операції.

Ураження кардіального відділу шлунка відзначено у 41 (11,4%) хворих, тіла шлунка – у 158 (41,1%), вихідного відділу – у 112 (29,0%), субтотальне ураження шлунка – у 48 (11,2%), тотальне – у 29 (7,3%) хворих.

Кровотечу виявлено у 252 (60,3%) хворих, стеноз – у 89 (21,3%), перфорацію – у 15 (3,5%), і їх поєднання – у 62 (14,8%) хворих. Крововтрата легкого ступеня, відповідно до класифікації О. О. Шалімова і В.Ф. Саєнко (1987р.) [6], виявлена у 67 (16,0%) хворих; середньої тяжкості – у 136 (32,5%); тяжкого ступеня – у 49 (11,7%) хворих.

Низькодиференційована аденокарцинома виявлена у 156 (37,3%) хворих, з різним ступенем диференціювання аденокарциноми – у 201 (48,1%) і перстневидно-клітинний рак – у 61 (14,6%) хворих. Розподіл хворих за стадіями TNM представлено в таблиці 1.

Таблиця 1 – Розподіл хворих на рак шлунка за стадіями TNM

Показник	Основна група	Група порівняння
T4	206 (49,3%)	212 (50,7%)
N0	15 (3,5%)	29 (6,9%)
N1	112 (26,8%)	122 (29,2%)
N2	64 (15,3%)	48 (11,5%)
N3	15 (3,5%)	13 (3,1%)
M-	206 (49,3%)	212 (50,7%)
P3	–	12 (2,8%)
P4	206 (49,3%)	200 (47,8%)

З урахуванням клінічних проявів пухлин шлунка розподіл хворих, які перебували на лікуванні в клініці, представлено в **таблиці 2**.

Таблиця 2 – Розподіл хворих на рак шлунка з урахуванням ускладнень

Клінічні прояви	Основна група	Група порівняння
Кровотеча	123 (29,4%)	129 (30,8%)
Стеноз	42 (10,0%)	47 (11,2%)
Перфорація	9 (2,1%)	6 (1,4%)
Поєднання ускладнень	32 (7,6%)	30 (7,2%)
Всього	206 (49,3%)	212 (50,7%)

Результати дослідження та їх обговорення.

У клініці протягом багатьох років надається лікувальна допомога хворим на злоякісні новоутворення шлунка з розвитком гострих життєзагрожуючих ускладнень, таких як кровотеча, стеноз і перфорація. У клініці прийнята двоетапна тактика лікування на основі широкого використання малоінвазивних втручань.

Кровотеча ускладнює перебіг раку шлунка в 2,7–41% спостережень і займає 2–3 місце серед інших [2, 4, 5, 7]. Для оцінки стану гемостазу використовували класифікацію активності кровотечі Forrest J.A.H. в модифікації Нікішаєва В. І. (1997) [7]. Метод ендоскопічного гемостазу включав первинну оцінку джерела кровотечі, проведення ендоскопічного кліпсування судин, що кровоточать, коагуляції і кровопливу, зрошення пухлини, що кровоточить гемостатиками. Досягнення тимчасового ендоскопічного гемостазу у 49 (11,7%) хворих з кровотечею з пухлини шлунка, що триває, дозволило провести інтенсивну передопераційну підготовку з відстроченим оперативним втручанням протягом 2-6 діб після госпіталізації.

Виконання, на першому етапі, рентгенендоваскулярного гемостазу проведено у 31 (7,4%) хворого, з них у 13 (3,1%) хворих стало самостійним методом лікування (у 9 відзначено відсутність рецидиву кровотечі). Слід зазначити, що даний метод був особливо цінний для досягнення гемостазу у пацієнтів старечого віку з вираженою супутньою патологією при високому ступені операційного ризику виконання "відкритих" оперативних втручань.

Застосування на першому етапі малоінвазивних методів гемостазу дозволило знизити кількість ургентних операцій з 46 (11,0%) в групі порівняння до 13 (3,1%) в основній групі. Операції у відстроченому порядку виконані у 80 (19,1%) хворих, з них у 59 (14,1%) хворих основної групи.

У нашій клініці прийнята тактика, спрямована, перш за все, на досягнення надійного гемостазу. При можливості виконання радикального операти-

вного втручання виконуємо одноетапні радикальні операції, при високому операційному ризику застосовуємо двоетапну тактику (I етап – паліативна резекція шлунка з пухлиною; II етап – радикальна ререзекція шлунка (гастректомія) з адекватною лімфодиссекцією і резекцією уражених сусідніх органів). Особливістю паліативних резекцій є те, що при виключенні повторних втручань перевагу віддаємо методикам в модифікаціях Більрот – II. При планованому повторному втручання – методикам Більрот – I. У якості паліативних операцій, що дозволяють зупинити кровотечу при пухлинах шлунка, що неможливо видалити, застосовували гастротомію з прошиванням кровоточивих судин, тампонаду кратера пухлинної виразки пасмом сальника на живильній судинній ніжці по Опелю-Полікарпову; а також розроблену в клініці тампонаду виразок пухлини передньої стінкою шлунка.

На висоті кровотечі оперовані 40 (9,5%) хворих з них 8 (1,9%) хворі основної групи. Радикальні операції виконані у 5 (12,5%) з них у 4 комбіновані резекції шлунка. Післяопераційні ускладнення виникли у 15 (37,5%), померли – 5 (12,5%) хворих. Паліативні резекції шлунка виконані у 47 (11,2%) хворих з кровотечею з пухлини.

При резекції шлунка в наших спостереженнях, ми віддаємо перевагу езофагоєноанастомозам в нашій модифікації і модифікації Ру (при реконструктивних операціях). З 1989 р в клініці поряд з загальновідомими застосовували власну методику езофагоєноанастомоза. Особливістю цієї модифікації є фіксація привідної петлі позаду стравоходу в задньому середостінні, накладенні провізорних стравохідно-діафрагмальних швів на передню стінку стравоходу; формуванні антирефлюксного анастомозу за рахунок інвагінації його цими швами у відвідну петлю тонкої кишки. Простота запропонованої операції, скорочення часу втручання до мінімуму, дозволили застосовувати її для виконання гастректомії на висоті кровотечі з хорошими результатами [8].

Наявність кровотечі з аррозованих судин суміжних органів вважали додатковим аргументом на користь застосування комбінованих операцій. При кардіальному раку можливе застосування проксимальної резекції шлунка або гастректомії. Ми поділяємо думку С. А. Гешеліна (1988) [2], що збігається з іншими авторитетними фахівцями, що при операціях на висоті кровотечі виконання гастректомії, в порівнянні з проксимальної резекцією шлунка, більш виправдано, технічно простіше, надійніше і більш радикальне, супроводжується меншим числом післяопераційних ускладнень і меншою летальністю. При раку тіла і дистальних відділів шлунка, що кровоточить, показано виконання

гастректомії і субтотальної дистальної резекції шлунка з лімфодиссекцією. Разом з тим при загальному важкому стані пацієнта, поширеному пухлинному процесі мають право на застосування паліативні резекції, включаючи атипіві. На відновному етапу перевагу віддаємо модифікаціям резекції по Більрот-II.

Особливу категорію пацієнтів складають хворі з пухлинами кукси шлунка, що кровоточать. Радикалізм щодо пухлини і гемостазу досягається застосуванням екстирпації кукси шлунка з лімфодиссекцією. Нами виконані комбіновані екстирпації кукси шлунка у 15 хворих (9 основної групи і у 6 групи порівняння). У 10 хворих – з резекцією товстої кишки, доповненої у 2 хворих спленектомією; у 5 – з резекцією підшлункової залози і спленектомією. Помер 1 хворий внаслідок легенево-серцевої недостатності. При кровотечах з нерезектабельних пухлин кукси шлунка єдино можливими заходами залишаються ендоскопічні та рентгеноваскулярні гемостатичні методи, виконані у 4 спостереженнях. У 2 хворих відзначений рецидив кровотечі з летальним наслідком.

Перфоративний рак шлунка. Перфорація раку шлунка зустрічається у 2,1% – 11,5% спостережень, причому розвиток цього ускладнення нерідко є першим проявом захворювання [2, 3]. Природно, що до операції неможливо встановити поширеність ракової пухлини, стадію захворювання, ураження лімфовузлів і проростання в суміжні органи.

Перфорація раку шлунка відзначена нами в 15 (3,5%) спостереженнях. При перфорації пухлин шлунка загальноприйнятною операцією є первинна резекція шлунка. Протипоказаннями до неї є важкий загальний стан пацієнта, літній і старечий вік, перитоніт, високе розташування пухлини, проростання в сусідні органи. У цих випадках застосовуємо двоетапну тактику. На першому етапі виконували ушивання перфоративного отвору (перевагу віддавали методиці Опеля-Полікарпова з тампонадою перфоративного отвору сальником «на ніжці»). Другим етапом виконували відстрочену резекцію шлунка. Двоетапні втручання виконані у 9 хворих з перфорацією пухлини шлунка. У 4 випадках при виконанні відстрочених операцій вдалося виконати радикальну комбіновану гастректомію, у 5 хворих – паліативні резекції шлунка. У 2 випадках після ушивання перфорації пухлини виникли профузні кровотечі, у 1 хворого виникла неспроможність швів з летальним наслідком. У решти 10 хворих виконана первинна резекція шлунка (у 4 – паліативна). Померло 2 хворих внаслідок перитоніту.

Стеноз шлунка при його пухлинному ураженні зустрічається в 7,5% – 25,4% спостережень серед

інших [1, 2, 3]. З урахуванням вираженого зневоднення, білкового дефіциту, анемії, порушень згортання, хворі потребують передопераційної підготовки, спрямованої на корекцію показників гомеостазу. Поряд з інфузійною терапією ми активно використовуємо трансдуоденальне введення поживних речовин і рідини через ендоскопічно введений для годування зонд або через ендоскопічно встановлений стент. В процесі подальшого оперативного втручання стент видаляється разом з пухлиною. Наявність даного ускладнення в разі виконання радикальної операції суттєво не впливає на обсяг оперативного втручання за умови компенсації основних життєвих функцій.

При симптоматичних оперативних втручаннях перевагу віддаємо обхідній гастроентеростомії (попередубодовий ізоперистальтичний гастроентероанастомоз на довгій петлі з браунівським співвустям по Вельфлеру). При короткій брижі тонкої кишки формували задній позадубодовий анастомоз по Гакеру; при короткій брижі тонкої кишки і ураженні задньої стінки шлунка – передній позадубодовий гастроентероанастомоз по Більроту; при ураженні передньої стінки шлунка і брижі ободової кишки метастазами виконували задній попередубодовий анастомоз по Монастирському. В окремих випадках при запущеному захворюванні для забезпечення харчування хворого формували єюно- або гастростоми. При стенозуючому раку кардії може бути застосована проксимальна резекція шлунка або гастректомія в залежності від морфологічних характеристик пухлини. При нерезектабельних пухлинах кардії застосовували реканалізацію пухлини, гастростому або єюностому по Майдлю. Операцією вибору при стенозуючих пухлинах тіла шлунка є гастректомія, рідше субтотальна дистальна резекція шлунка, ще рідше – різні атипіві резекції шлунка. Слід тільки підкреслити доцільність виконання резекційних операцій навіть в якості паліативного втручання, тому що при цій локалізації стенозуючої пухлини шлунка виконання гастростоми або обхідного анастомозу неможливе. Єдино можливим методом забезпечення харчування хворого є єюностомія по Майдлю, якість життя, після якої залишає бажати кращого.

При стенозуючих пухлинах пілороантрального відділу шлунка операцією вибору є субтотальна дистальна резекція шлунка. З огляду на злоякісний характер процесу стенозування, ми віддаємо перевагу формуванню гастроентероанастомозу на короткій петлі за Гофмейстером-Фінстерером.

Стеноз шлунка відзначений нами у 89 хворих ізольовано (всього в 104 (24,8%) спостереженнях). Згідно рентгенологічної класифікації Лінденбратен компенсований стеноз виявлено у 42 (10,0%)

хворих, субкомпенсованих – у 46 (11,0%), декомпенсованих – у 16 (3,8%). Радикальні операції виконані тільки у 26 (6,2%) хворих даної групи. Паліативна гастректомія виконана у 7 (1,7%) хворих, резекція шлунка – у 18 (4,3%) хворих. У 53 (12,6%) хворих виконані симптоматичні операції – обхідний гастроентероанастомоз – у 42 (10,0%) хворих, у 11 – сформовані еюно- або гастростоми.

Всього у 168 (40,2%) хворих виконані комбіновані резекції шлунка з лімфодиссекцією в обсязі D2 (з них у 106 хворих основної групи). Комбінована гастректомія з резекцією поперечної ободової кишки і її брижі виконана – у 36 (8,6%) хворих, з резекцією печінки – у 35 (8,3%) хворих, резекцією підшлункової залози в поєднанні з спленектомією і без неї – у 32 (7,6%) хворих, спленектомією – у 14 (3,3%), ще у 51 (12,2%) хворого виконані мультивісцеральні резекції. При резекції шлунка в поєднанні з резекцією поперечної ободової кишки застосовували гастропластику ілеоцекальним сегментом кишечника (18 хворих).

Паліативні і симптоматичні операції виконані у 250 (59,8%) хворих. Всього післяопераційні усклад-

нення виникли у 82 (19,6%) хворих. Післяопераційна летальність склала 7,2% (30 хворих).

Висновки

1. У хворих з ускладненим місцеворозповсюдженим раком шлунка вважаємо за доцільне застосування двохетапної хірургічної тактики з широким використанням малоінвазивних оперативних втручань.
2. Впровадження запропонованої хірургічної тактики і нових оперативних втручань сприяло збільшенню числа радикальних операцій з 62 (14,8%) в групі порівняння до 106 (25,3%) в основній групі і зниження післяопераційної летальності з 8,0% до 6,3 % відповідно.

Перспективи подальших досліджень. Таким чином, проблемі хірургічного лікування раку шлунка на сьогодні присвячено багато праць, але дотепер актуальними питаннями є вибір хірургічної тактики і методів лікування хворих на ускладнені місцево-розповсюджені форми. Крім того, відсутні систематизовані дані про алгоритм застосування комбінованих та реконструктивно-відновних операцій з метою попередження органічних та функціональних ускладнень після операції, що визначає перспективу подальшого дослідження.

References

1. Bondar VG. Kombinirovannoe vmeshatelstvo po povodu mestnorasprostranennogo raka distalnogo otdela zheludka. *Klinichna khirurgiya*. 2004; 1: 24-6. [Russian].
2. Geshelin SA. *Neotlozhnaya onkokhirurgiya*. K: «Zdorov'ya», 1988. 200 s. [Russian].
3. Gromov MS, Aleksandrov DA, Kulakov AA, i dr. Diagnostika i lechenie rasprostranennogo raka zheludka. *Khirurgiya*. 2003; 4: 20-3. [Russian].
4. Mikhaylov AP, Danilov AM, Napalkov AN, i dr. Ostrye zheludochno-kishechnye krvotecheniya opukholevoy etiologii. *Vestnik khirurgii*. 2006; 4: 79-81. [Russian].
5. Polikarpov SA, Lisitskiy AN, Irov NN, i dr. Radikalnoe khirurgicheskoe lechenie raka zheludka, oslozhnennogo profuznym krvotecheniem. *Khirurgiya*. 2008; 7: 24-6. [Russian].
6. Davydov MI, Ter-Ovanesov MD, Abdikhakimov AN, Marchuk AN. Rak zheludka: chto opredelyaet standarty khirurgicheskogo lecheniya. *Prakt onkol*. 2001; 3 (7): 18-24. [Russian].
7. Fomin PD, Ivanchov PV, Zaplavskiy OV. Khirurhichni aspekty kardioezofagealnogo raku, shcho hostro krvotochyt. *Kharkivska khirurhichna shkola*. 2009; 4 (36): 303-5. [Ukrainian].
8. *Patent 11127 Ukraine*. Sposib hastrektomiyi / V.T. Zaytsev, V.V. Boyko, V.P. Dalavurak, M.P. Donets, I.A. Taraban. (UA); № 20040503768; zayavl 06.05.1999; opubl 15.11.2000. Byul № 5. [Ukrainian].

УДК 616.33–006.6–06–089

ХИРУРГИЧЕСКАЯ ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С ОСЛОЖНЕНИЯМИ МЕСТНОРАСПРОСТРАНЕННОГО РАКА ЖЕЛУДКА

Лазирский В. А.

Резюме. Приведен анализ результатов оперативного лечения 418 больных с осложненным местнораспространенным раком желудка. Течение основного заболевания осложнилось кровотечением у 252 (60,3%) больных, стенозом – у 89 (21,3%), перфорацией – у 15 (3,5%), и их сочетанием – у 62 (14,8%). Радикальные операции выполнены у 168 (40,2%) больных, у 250 (59,8%) – паллиативные и симптоматические. Послеоперационные осложнения возникли у 82 больных (19,6%), послеоперационная летальность составила 7,2% (30 больных).

Ключевые слова: осложненный местнораспространенный рак желудка, хирургическое лечение.

UDC 616.33–006.6–06–089

Surgical Tactics of Curing Patients with Complications of Locally Advanced Stomach Cancer

Lazirskiy V. A.

Abstract. The problem of treating complicated forms of stomach cancer remains relevant. Up to 80% of patients enter treatment in the III and IV stages of the disease. The problem of providing urgent oncosurgical care to patients with complications of stomach cancer remains far from being resolved. The incidence of postoperative complications varies from 16.3 to 48.0% and mortality from 12.0 to 37.2%. The results of surgical treatment depend on the choice of surgical tactics and the scope of the primary operation.

The aim of the study was to improve the results of treatment of patients with complications of locally advanced gastric cancer. A two-stage surgical tactics with wide application of minimally invasive interventions at the first stage of treatment was developed.

The analysis of the results of operative treatment of 418 patients with complicated locally expanded gastric cancer. All patients were randomized into two groups: comparison group – 212 patients (were cured from 2006 to 2010), the main – 206 patients (treatment period was from 2011 to 2015). The disease was complicated by bleeding in 252 (60.3%) patients, stenosis – in 89 (21.3%), perforation – in 15 (3.5%), their combination – in 62 (14.8%). Endoscopic hemostasis was performed in 49 (11.7%) patients with continued bleeding from the stomach tumor, which allowed delayed surgery for 2-6 days after admission. X-ray endovascular hemostasis was performed in 31 (7.4%) patients. The application of the first stage of minimally invasive hemostasis methods allowed to reduce the number of urgent operations from 46 (11.0%) in the comparison group to 13 (3.1%) in the main group. Deferred procedures were performed in 80 (19.1%) patients, of which 59 (14.1%) of the patients were in the main group. Two-stage operative interventions were performed in 9 (2.1%) patients with perforation of the stomach tumor. Radical surgery was performed in 168 (40.2%), in 250 (59.8%) – palliative and symptomatic. In 106 (25,3,2%) patients of the main group of patients, combined gastric resection with lymphodissection D2. Combined gastrectomy with resection of the transverse colon was performed – in 36 (8.6%) patients, with liver resection – in 35 (8.3%) patients, resection of the pancreas in combination with splenectomy and without it – in 32 (7.6 %) of patients, splenectomy – in 14 (3.3%), in 51 (12.2%) patients performed multiversal resections. Postoperative complications arose to 82 patients (19.6%) and postoperative mortality to 7.2% (30 patients).

Conclusions. We consider it expedient to use two-stage surgical tactics with the use of minimally invasive surgical interventions to patients with complicated locally advanced stomach cancer. The introduction of proposed surgical tactics and new operations contributed to the increase in number of radical operations from 62 (14.8%) to 106 (25.3%) in the main group and a decrease in postoperative mortality from 8.0% to 6.3%. The results can be used in the surgical treatment of complicated gastric cancer. Thus, in the treatment of gastric cancer with invasion of neighboring organs, in the presence of life-threatening complications, the two-stage surgical tactics is the most effective.

Keywords: complicated locally expanded gastric cancer, surgical treatment.

Стаття надійшла 27.09.2017 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs02.05.087
УДК 756.36-003.56-044:245-234.5
Латогуз С. И.

КОМБИНИРОВАННАЯ МЕДИКАМЕНТОЗНАЯ И НЕМЕДИКАМЕНТОЗНАЯ КОРРЕКЦИЯ АРИТМИЙ, А ТАКЖЕ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ, НЕЙРОГУМОРАЛЬНЫХ И ГЕМОДИНАМИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ ПРИ НИХ

Харьковский национальный медицинский университет

slatoguz@gmail.com

В работе представлены результаты изучения комбинированной и немедикаментозной коррекции аритмий, а также метаболических, нейрогуморальных и гемодинамических нарушений при них. Было проведено клиническое сравнительное изучение действия аллапинина с аутоотрансфузией ультрафиолетом облученной крови у 41 больного хронической ишемической болезнью сердца с аритмиями.

Таким образом, сравнивая терапевтическую, метаболическую, нейрогуморальную и гемодинамическую эффективность аллапинина, аллапинина и аутоотрансфузии ультрафиолетом облученной крови наиболее выраженный терапевтический эффект у больных с аритмиями был получен при применении аллапинина в сочетании с аутоотрансфузией ультрафиолетом облученной крови. Действие аллапинина сопровождается положительными достоверными изменениями в содержании адреналина, норадреналина, свободных жирных кислот, ацетилгидроперекиси, малонового диальдегид, перекисный гемолиз эритроцитов, электролитов и их соотношений, особенно при желудочковой экстрасистолии без отрицательного инотропного эффекта в вышеуказанных дозах.

Ключевые слова: аллапинин, аутоотрансфузия ультрафиолетом облученной крови, хроническая ишемическая болезнь сердца, наджелудочковая экстрасистолия, желудочковая экстрасистолия.

Связь работы с научными программами, планами, темами. Избранное направление исследования является составной частью научно-исследовательской работы кафедры физической реабилитации, спортивной медицины с курсом физического воспитания и здоровья Харьковского национального медицинского университета «Разработка, апробация и внедрение критериев оценки адаптационных возможностей и их коррекцию соответственно физическим нагрузкам, оценка физической работоспособности», № гос. регистрации 0112U001821.

Введение. Нарушения метаболизма, нейрогуморальной регуляции приводит при нарушениях ритма сердца к синдрому эндогенной интоксикации. В связи с этим возникает необходимость включения в комплекс терапии активных методов детоксикации (гемосорбция, плазмасорбция, плазмаферез и пр.) [1, 2, 5, 6].

В последние десятилетия широкое применение получило ультрафиолетовое облучение крови, обладающее широким спектром длительного лечебного действия (общеукрепляющее, детоксикационное, противовоспалительное) [3, 4, 7, 8, 9].

Крайне скудная информация к применению ультрафиолетового облучения крови при аритмиях.

Клинические наблюдения как отечественных, так и иностранных исследователей с достаточной убедительностью свидетельствуют об эффективности использования квантовой гемотерапии при ишемической болезни сердца [1, 4, 8].

Получены данные, что аутоотрансфузии облученной УФ-лучами крови, благодаря присущей этому методу периферической вазодилатации, улучшают коронарное кровообращение, повышают не только коронарный резерв, но и сократительную функцию миокарда, активируют все противосвертывающие механизмы, в т.ч. фибринолитическую активность, увеличивают кислородную емкость и отдачу кислорода окружающим тканям, существенно улучшают процессы микроциркуляции и повышают энергетический обмен [3, 4], оказывают иммуномодулирующее действие на клеточное звено иммунитета и т.д.

Учитывая, что антиаритмические препараты (ААП) чаще всего эффективны в 50-60% случаев, кроме того, они способны вызывать аритмогенное действие, для преодоления резистентности к ААП и профилактики их аритмогенности перспективной в этом плане является квантовая гемотерапия, аутоотрансфузии ультрафиолетом облученной крови (АУФОК), стимулирующие функциональные и восстановительные процессы в организме,

влияющие на нейрогуморальную регуляцию, гемодинамику, изменяющие физико-химические свойства липидного биослоя клеточных мембран, проявляющие и оптимизирующие антиаритмический эффект [8].

Целью данного исследования было изучение комбинированной медикаментозной и немедикаментозной коррекции аритмий, а также метаболических, нейрогуморальных и гемодинамических нарушений при них.

Материалы и методы исследования. Клиническое сравнительное изучение действия аллапинина с АУФОК проведено у 41 больного хронической ишемической болезнью сердца (ХИБС) с аритмиями, из них 23 больных, у которых эффект от монотерапии аллапинином отсутствовал или он был удовлетворительным, и 18 больных с удовлетворительным эффектом. Из 41 больного было 21 мужчин и 20 женщин в возрасте от 35 до 80 лет, средний возраст 65 лет. На фоне гипертонической болезни аритмии протекали у 30 больных, без гипертонической болезни – у 11 больных, со стабильной стенокардией IФК – у 8, IIIФК – у 16, IVФК – у 10, с нестабильной стенокардией – у 7 больных, с атеросклеротическим кардиосклерозом – у 26, с постинфарктным – у 15 больных. Нарушение кровообращения I стадии наблюдалось у 2 больных, IIA стадии – у 34, IIB стадии – у 3, III стадии – у 2 больных. Следовательно, в обследуемой группе преобладали мужчины, с гипертонической болезнью, со стабильной стенокардией III-IVФК, с нарушением кровообращения IIA стадии, что было отмечено также в сравнимых группах. Применение аллапинина с АУФОК проводилось у 10 больных с наджелудочковой экстрасистолией (НЖЭ), у 20 больных с мерцанием и трепетанием предсердий (ТП), у 11 больных с желудочковой экстрасистолией.

Все больные находились под постоянным кардиомониторным наблюдением, электрофизиологическим и гемодинамическим контролем.

До и после лечения аритмий этим сочетанием исследовались его клинические, метаболические, нейрогуморальные и гемодинамические эффекты. Аллапинин применялся по описанной ниже схеме в комбинации с АУФОК. Пероральный прием аллапинина начинали с дозы 0,05 г 2 раза в день за 30 минут до еды, предварительно измельчая его и запивая водой комнатной температуры. При хорошей переносимости дозу увеличивали до 3-х таблеток в

день (по 0,05 г 3 раза). При достижении антиаритмического эффекта переходили на поддерживающую дозу (0,05 г 1–2 приема) в течение 7–10 дней. Внутримышечно аллапинин вводили в дозе 20 мг (4 мл 0,5% раствора) 2–3 раза в день. В экстренных случаях (пароксизмальная форма мерцательной аритмии, пароксизмальная наджелудочковая тахикардия, желудочковая экстрасистолия высокой степени риска) прибегали к внутривенному медленному (2–3 мин.) введению в дозе 10–20 мг (2–4 мл 0,5% раствора) в 16–18 мл изотонического раствора хлорида натрия или 5% раствора глюкозы

В терапии использована общепринятая методика экстракорпорального облучения с применением прибора производства Государственного оптического института им. С. И. Вавилова МД73М «Изольда».

Забор и облучение крови проводилось из расчета 1 мл на 1 кг массы тела больного. Общее время облучения составило 8–10 минут. Курс лечения – 5–7 процедур. Повторные поддерживающие курсы квантовой гемотерапии проводились через 3–6 месяцев в количестве трех процедур.

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 гг.), а также приказа МЗ Украины № 690 от 23.09.2009 г.

Результаты исследования и их обсуждение. Из таблицы 1 следует:

1. Положительный терапевтический эффект при применении аллапинина с АУФОК отмечен в 87,8% случаев, у 36 из 41 больного; хороший – в 51,2% (у 21 из 41 больного), удовлетворительный – в 36,6% случаев (у 15 из 41 больного); эффект отсутствовал у 5 больных, что составляет 12,2%.

Таблица 1 – Терапевтическая эффективность сочетанного применения аллапинина с АУФОК при нарушениях ритма сердца у больных ХИБС

Форма аритмии	Число наблюдений	Терапевтический эффект			Положительный эффект (%)
		Хороший	Удовлетворительный	Отсутствует	
НЖЭ	10	5	3	2	80,0
МА и ТП	20	10	8	2	86,6
					90,0
ЖЭ	11	6	4	1	91,0
Итого:	41	21	15	5	
%	100	51,2	36,6	12,2	
		87,8			

2. При наджелудочковой экстрасистолии хороший терапевтический эффект наблюдался у 5, удовлетворительный – у 3, общий положительный – у 8 больных, что составляет 80% положительного эффекта.

3. При мерцании и трепетании предсердий хороший терапевтический эффект отмечен у 10, удовлетворительный – у 8, общий положительный – у 18 больных (90%).

4. При наджелудочковых формах аритмий хороший терапевтический эффект зарегистрирован у 15, удовлетворительный – у 11, общий положительный – у 26 из 30 больных, что составляет 86,6%.

5. При желудочковой экстрасистолии (ЖЭ) хороший терапевтический эффект имел место у 6, удовлетворительный – у 4, общий положительный – у 10 из 11 больных, что составляет 91%.

6. Сочетание аллапинина с АУФОК оказалось более эффективным при желудочковой экстрасистолии, а также по положительному терапевтическому эффекту более действенным по сравнению с аллапинином в виде монотерапии (соответственно 82,5%, 75%).

В **таблице 2** представлены метаболические, нейрогуморальные и гемодинамические эффекты сочетанного применения аллапинина с АУФОК.

Таблица 2 – Метаболические, нейрогуморальные и гемодинамические эффекты аллапинина с АУФОК при различных нарушениях ритма сердца у больных ХИБС до и после лечения

Показатели	Формы аритмий					
	НЖЭ		МА и ТП		ЖЭ	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Адреналин (А)	56,1±1,8	52,3±1,2	64,3±1,8	55,2±1,2	65,4±2,0	56,4±1,6
Норадреналин (НА)	158,2±2,1	140,1±1,9	201,7±2,5	144,5±1,9	164,5±1,8	119,5±2,2
Свободные жирные кислоты (СЖК)	903,1±17,9	840,5±20,3	946,4±18,0	802,3±21,0	918,4±18,1	820,7±22,3
Ацетилгидроперекиси (АГП)	14,8±0,3	13,9±0,4	16,2±0,2	13,3±0,18	15,8±0,17	13,5±0,12
Малоновый диальдегид (МДА)	12,9±0,3	10,4±0,2	14,2±0,4	10,1±0,2	13,2±0,3	10,3±0,3
Перекисный гемолиз эритроцитов (ПГЭ)	18,4±0,4	16,1±0,3	28,7±0,5	20,3±0,4	22,9±0,3	17,1±0,2
Лингвальный тест (ЛТ)	36,1±1,5	35,0±1,9	48,2±1,9	46,9±1,6	45,0±1,5	43,8±1,0
К+плазмы	4,0±0,3	3,5±0,4	4,9±0,3	4,3±0,4	4,4±0,2	4,1±0,1
К+эритроц.	71,5±9,4	94,7±10,3	60,5±3,1	88,6±4,6	64,4±3,0	83,6±2,8
Na+эритроц	22,9±4,8	21,5±2,4	34,8±3,1	26,7±1,0	33,7±1,9	24,9±2,3
К+пл/К+эр	0,06±0,007	0,03±0,008	0,08±0,006	0,05±0,002	0,07±0,004	0,04±0,001
Na+эр/К+эр	0,35±0,02	0,17±0,03	0,5±0,04	0,3±0,02	0,45±0,02	0,34±0,03
pH	7,37±0,1	7,39±0,1	7,36±0,1	7,41±0,1	7,36±0,07	7,41±0,08
pCO ₂	45,8±1,2	36,9±0,6	43,1±0,6	37,6±0,6	46,5±0,8	41,1±0,8
pO ₂	79,1±1,0	90,8±0,8	60,9±0,4	79,7±0,9	71,5±1,0	86,9±0,8
Частота сердечных сокращений (ЧСС)	68,1±1,5	66,3±1,4	70,4±2,5	70,5±1,8	67,6±1,0	67,8±1,2
Артериальное давление среднее (АДср)	91,5±1,9	92,5±1,6	94,1±1,7	91,7±1,9	98,1±1,3	95,0±1,3
Ударный объем (УО)	66,2±1,3	69,2±1,7	62,8±1,4	69,7±1,0	63,8±2,3	70,8±1,9
Минутный объем (МО)	4,51±0,13	4,58±0,15	4,44±0,23	4,91±0,16	4,33±0,23	4,8±0,16
Сердечный индекс (СИ)	2,38±0,06	2,42±0,07	2,04±0,09	2,6±0,08	2,29±0,12	2,54±0,08
Ударный индекс (УИ)	35,04±0,7	36,6±0,9	27,08±0,7	36,59±0,5	32,6±1,0	37,45±1,0
Общее периферическое сопротивление (ОПС)	1778±38,0	1626±45,4	2085±108,3	1499±38,3	2080±85,4	1622±61,5
Конечный диастолический диаметр левого желудочка (КДД)	49,5±3,5	41,9±2,4	55,3±1,7	42,6±2,0	53,8±2,1	41,0±1,9
Конечный систолический диаметр левого желудочка (КСД)	40,0±0,3	36,8±0,2	43,2±0,8	34,0±0,5	42,0±0,3	33,5±0,4
Конечный диастолический индекс (КДИ)	36,9±2,0	35,7±2,1	38,4±1,7	34,6±1,5	37,4±1,4	33,1±0,9
Фракция укорочения (ФУ)	20,8±0,5	19,4±0,8	22,0±1,1	18,3±0,7	21,6±0,7	17,1±0,5

Как следует из **таблицы 2**, под влиянием аллапинина с АУФОК наблюдаются более значительные положительные сдвиги в метаболических, нейрогуморальных и гемодинамических нарушениях у больных с аритмиями на фоне ХИБС при сравнении с монотерапией аллапинином.

При наджелудочковой экстрасистолии значимые положительные сдвиги коснулись А, НА, СЖК, МДА, ПГЭ, К+эр, К+пл/К+эр, Na+эр/ К+эр, рСО₂, рО₂, ОПС, ҚДД, КСД. При мерцании и трепетании предсердий, но особенно при ЖЭ, изменения под влиянием лечения были более выраженными и существенными. Это подтверждает тесную связь метаболических, нейрогуморальных и гемодинамических эффектов с видом аритмий, с клиническим действием сочетанного применения аллапинина с АУФОК. Под влиянием лечения аллапинином с АУФОК наблюдается нормализация или тенденция к нормализации в обмене катехоламинов, СЖК, в перекисном окислении липидов (ПОЛ), активности антиоксидантной системы (АОС), в обмене и соотношениях электролитов, в кислотно-щелочном состоянии (КЩС), центральной, периферической гемодинамике и внутрисердечной кинетике. Положительные сдвиги под влиянием лечения происходят параллельно в метаболизме, гемодинамике и нейрогуморальных механизмах регуляции сердечно-сосудистой системы, что свидетельствует об их взаимосвязи, взаимообусловленности и роли в происхождении аритмий. Это подтверждает мнение о том, что восстановление синусового ритма или уменьшение степени выраженности аритмий связано с положительным воздействием комбинированной терапии на патогенетические звенья нарушений ритма сердца, особенно на функцию симпатoadrenalной системы, состояние ПОЛ, АОС, обмен электролитов и трансмембранный потенциал.

Таким образом, сравнивая терапевтическую, метаболическую, нейрогуморальную и гемодина-

мическую эффективность аллапинина, аллапинина и АУФОК, можно сделать следующие **выводы**:

1. Наиболее выраженный терапевтический эффект у больных с аритмиями был получен при применении аллапинина в сочетании с АУФОК (соответственно 63,2%, 75%, 82,5%, 87,8%).
2. При желудочковой экстрасистолии более эффективен аллапинин (соответственно 92% и 78,5%).
3. Сочетание аллапинина с АУФОК примерно одинаково эффективно как при наджелудочковых, так и желудочковых аритмиях (соответственно 86,6% и 91%).
4. Терапевтический эффект вышеуказанных средств и их сочетаний тесно связан с метаболическими, нейрогуморальными и гемодинамическими эффектами.
5. Действие аллапинина сопровождается положительными достоверными изменениями в содержании А, НА, СЖК, АГП, МДА, ПГЭ, электролитов и их соотношений, особенно при желудочковой экстрасистолии без отрицательного инотропного эффекта в вышеуказанных дозах.
6. Сочетание аллапинина с АУФОК оказывает положительное значимое действие на метаболизм, нейрогуморальные механизмы и гемодинамику как при наджелудочковых, так и желудочковых формах аритмий, особенно на содержание катехоламинов, СЖК, продуктов ПОЛ, внутриклеточного калия и натрия, рСО₂, рО₂, инотропную функцию сердца.
7. Определение при аритмиях метаболических, нейрогуморальных и гемодинамических параметров имеет не только диагностическое и прогностическое значение. Они определяют дифференцированный подход к выбору средств и методов лечения и дают возможность контролировать эффективность медикаментозной и немедикаментозной терапии.

Перспективы дальнейших исследований.

Изучение комбинированной медикаментозной и немедикаментозной коррекции аритмий, а также метаболических, нейрогуморальных и гемодинамических нарушений при них будет продолжено и изучено в последующих научных разработках.

References

1. Aksenova TN. *Antiaritmicheskaya effektivnost kordarona, etmozina, ritmodana i giperbaricheskoy oksigenatsii u bolnykh IBS: avtoref. dis. ... kand. med. nauk, Abstr. PhD. (Med.). M, 1989, 18 s. [Russian].*
2. Antyufev VF, Oranskiy IE, Budkar LN. Lechebnyy i elektrofiziologicheskiy efekty magnitolazernoy terapii disritmicheskikh proyavleniy sindroma disfunktsii sinusovogo uzla i provodyashchey sistemy serdtsa. *Vestnik aritmologii. Sankt-Peterburg. 1995; 4: 17. [Russian].*
3. Babiy LN, Sychev OS, Shchupak MB, i dr. Vliyanie kvantovoy gemoterapii na pokazateli plazmennogo gemostaza i fibrinoliz u bolnykh nestabilnoy stenokardiey. *Vrachebnoe delo. 1994; 5: 114-7. [Russian].*
4. Barats SS, Andreev AN. Nemedikamentoznoe lechenie stenokardii. *Kvantovaya gemoterapiya. Sverdlovsk, 1990. s. 33-53. [Russian].*
5. Bobrov VA, Zamskiy VN. Lazernaya korrelyatsiya narusheniy ritma serdtsa. *Kardiologiya. 1990; 12: 76-9. [Russian].*
6. Budkar LN, Oranskiy IE, Antyufev VF. Elektrofiziologicheskie efekty magnitolazernogo izlucheniya u patsientov s sindromom disfunktsii sinusovogo uzla. *Vestnik aritmologii. 1995; 4: 49. [Russian].*
7. Gelfgat EB, Abdulaev RF. Primenenie geliy-neonovogo lazera pri ustoychivyykh k lekarstvennoy terapii aritmiyam serdtsa. *Kardiologiya. 1992; 2: 66-8. [Russian].*
8. Krupnovitskaya IG. Kvantovaya gemoterapiya kak sposob optimizatsii lecheniya bolnykh refrakternymi takhiaritmiiyami. *Sbornik nauchnykh trudov Ukrainskogo NII kardiologii. Kiev, 1993. s. 35-9. [Russian].*

9. Latoguz IK, Pogorelov VN, Suprun SA. Nemedikamentoznaya terapiya bolnykh s KhNZL i NRS. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya. Sb. nauchnykh trudov KhGMU*. 1994. s. 71-5. [Russian].

УДК 756.36-003.56-044:245-234.5

**КОМБІНОВАНА МЕДИКАМЕНТОЗНА І НЕМЕДИКАМЕНТОЗНА КОРЕКЦІЯ АРИТМІЙ,
А ТАКОЖ МЕТАБОЛІЧНИХ, НЕЙРОГУМОРАЛЬНИХ ТА ГЕМОДИНАМІЧНИХ
ПОРУШЕНЬ ПРИ НИХ**

Латогуз С. І.

Резюме. В роботі представлені результати вивчення комбінованої і немедикаментозної корекції аритмій, а також метаболічних, нейрогуморальних і гемодинамічних порушень при них. Було проведено клінічне порівняльне вивчення дії алапініна з аутотрансфузією ультрафіолетом опроміненої крові у 41 хворого на хронічну ішемічну хворобу серця з аритміями.

Таким чином, порівнюючи терапевтичну, метаболічну, нейрогуморальну і гемодинамічну ефективність алапініна, алапініна і аутотрансфузії ультрафіолетом опроміненої крові найбільш виражений терапевтичний ефект у хворих з аритміями був отриманий при застосуванні алапініна в поєднанні з аутотрансфузією ультрафіолетом опроміненої крові. Дія алапініна супроводжується позитивними достовірними змінами в змісті адреналіну, норадреналіну, вільних жирних кислот, ацетилгідроперекісі, малоновий діальдегід, перекисний гемоліз еритроцитів, електролітів і їх співвідношень, особливо при шлуночкової екстрасистолії без негативного інотропного ефекту в вищевказаних дозах.

Ключові слова: алапінін, аутотрансфузія ультрафіолетом опроміненої крові, хронічна ішемічна хвороба серця, надшлуночкова екстрасистолія, шлуночкова екстрасистолія.

UDC 756.36-003.56-044:245-234.5

**Combined Medical and Non-Medical Arrhythmia Correction Together
with Metabolic, Neurohumoral and Hemodynamic Violations in Them**

Latoguz S. I.

Abstract. Metabolic disorders in neurohumoral regulation lead to heart rhythm disturbances and can cause the syndrome of endogenous intoxication. From this perspective it becomes necessary to include active methods of detoxification (hemoadsorption, plasmoadsorption, plasmapheresis, etc.) in the complex therapy.

Ultraviolet irradiation of blood, which has a wide spectrum of long-term therapeutic effect (restorative, detoxifying, anti-inflammatory) is widely spread nowadays. It is well-known fact that antiarrhythmic drugs are most effective in 50–60% of cases, but, in addition, they are also able to cause arrhythmogenic effect. Thus, quantum hemotherapy, autotransfusion with ultraviolet irradiated blood can help to overcome the resistance to antiarrhythmic drugs and prevent their arrhythmogenicity.

Clinical comparative study of the alapinin action with autotransfusion ultraviolet irradiated blood was conducted on 41 patients with chronic ischemic heart disease with arrhythmias, 23 of them patients who had no or complete alapinin monotherapy effect, and 18 patients with satisfactory effect. Of the 41 patients, there were 21 males and 20 females aged 35 to 80 years, with an average age of 65 years. Against the background of hypertension, arrhythmias occurred in 30 patients, without hypertension – in 11 patients, with stable angina pectoris II functional class – in 8, III functional class – in 16, IV functional class – in 10, unstable angina pectoris in 7 patients, with atherosclerotic cardiosclerosis – in 26, with postinfarction – in 15 patients. Circulatory disturbance of the 1st stage was observed in 2 patients, stage IIA in 34, stage IIB in 3 patients, stage III in 2 patients. The use of alapinin with autotransfusion with ultraviolet irradiated blood was performed in 10 patients with supraventricular extrasystole, in 20 patients with flicker and atrial flutter, in 11 patients with ventricular extrasystole. Oral usage of alapinin was started at a dose of 0,05 g 2 times per day 30 minutes before meals, first grinding it and washing it with water of room temperature. With good tolerability, the dose was increased to 3 tablets per day (0,05 g 3 times). When the antiarrhythmic effect was achieved, they switched to a maintenance dose (0,05 g of 1–2 reception) for 7–10 days. Intramuscularly, alapinin was given at a dose of 20 mg (4 ml of a 0,5% solution) 2–3 times a day.

Thus, comparing the therapeutic, metabolic, neurohumoral and hemodynamic efficacy of alapinin, alapinin and autotransfusion with ultraviolet irradiated blood, the most pronounced therapeutic effect in patients with arrhythmias was obtained with the use of alapinin in combination with autotransfusion with ultraviolet irradiated blood. The action of alapinin is accompanied by positive significant changes in the adrenaline content, noradrenaline, free fatty acids, acetylhydroperoxide, malonic dialdehyde, peroxide hemolysis of red blood cells, electrolytes and their ratios, especially in ventricular extrasystole without negative inotropic effect in the above doses.

Keywords: alapinin, autotransfusion with ultraviolet irradiated blood, chronic ischemic heart disease, supraventricular extrasystole, ventricular extrasystole.

Стаття надійшла 27.09.2017 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/JMBS02.05.092

УДК 616.98:578.825:612.017

Лядова Т. І., Волобуєва О. В.,
Загороднєва О. В., Гаміловська А. П.

ДОСЛІДЖЕННЯ ДИНАМІКИ ПОКАЗНИКІВ ІМУННОЇ ВІДПОВІДІ У ХВОРИХ НА ВЕБ-ІНФЕКЦІЮ

Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна

t.lyadova@karazin.ua

У хворих на інфекційний мононуклеоз (ІМ) (n=30) та хронічну ВЕБ-інфекцію (ХВЕБ) (n=30) та 20 пацієнтів контрольної групи досліджено характер та комплексний стан субпопуляції реагуючих клітин імунної відповіді. При проведенні дослідження були дотримані всі етичні норми згідно міжнародних та українських протоколів. Клінічне обстеження хворих на ВЕБ та здорових пацієнтів передбачало вивчення скарг, епідеміологічного анамнезу, анамнезу захворювання та життя, об'єктивний огляд, стандартні інструментальні та лабораторні дослідження в динаміці, виявлення реплікативної активності ДНК ВЕБ та комплексний аналіз стану імунної відповіді. Основні субпопуляції лімфоцитів периферійної крові (CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD16⁺, CD20⁺, CD25⁺) визначали з використанням набору моноклональних та поліклональних антитіл для визначення диференційованих антигенів лейкоцитів методом імунофлуоресцентної мікроскопії виробництва ООО „Сорбент” (Росія) відповідно до інструкції виробника. Для дослідження вмісту Іg класів А, М, G в сироватці крові застосовували метод простої радіальної імунодифузії в гелі. Концентрацію ЦІК в крові визначали по Діжону.

Результати досліджень опрацьовано методом варіаційної та кореляційної статистики з використанням програми «Statistica 10.0 for Windows», також використовувалися методи параметричної й непараметричної статистики. Встановлено, що імунна відповідь у хворих на ІМ в період розпалу захворювання характеризується дисбалансом клітинної ланки (про що свідчить підвищення вмісту CD3⁺, CD4⁺, та одночасне підвищення вмісту CD16⁺, CD25⁺), активацією гуморальної ланки (підвищення вмісту CD20⁺, Іg А, Іg М, Іg G) імунітету. В періоді реконвалесценції виявлені порушення зберігаються не досягаючи показників контрольної групи у більшій кількості хворих на ІМ. Отримані результати свідчать про значні зміни структурних характеристик системи клітинної та гуморальної ланок імунітету та різноспрямованість імунної відповіді при гострому та хронічному перебігу захворювання. Прогресуючий характер змін імунних

показників як при ІМ, так і ХВЕБ вказує на формування вторинного клітинного імунного дисбалансу, активації гуморальної ланки імунного захисту, зміною рівноваги імунорегуляторних медіаторів у бік Th2-ланки при формуванні хронічних форм ВЕБ-інфекції.

Ключові слова: вірус Епштейна-Барр, інфекційний мононуклеоз, хронічні форми ВЕБ-інфекції, імунна відповідь.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота виконана на кафедрі загальної та клінічної імунології та алергології медичного факультету Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна та клінічних баз кафебри Обласної клінічної інфекційної лікарні м. Харкова і КЗОЗ «Міська поліклініка №6» м. Харкова в 2009-2016 рр. в рамках науково-дослідної теми: «Вивчення ролі імунних, аутоімунних та метаболічних порушень в патогенезі та наслідках інфекційного процесу, викликаного герпесвірусами», № державної реєстрації 0112U005911.

Вступ. Кардинальним завданням сучасної інфекційної імунології є з'ясування імунопатогенетичних механізмів неблагоприємного перебігу хвороби. Перебіг інфекційного процесу зумовлений як факторами вірусу, так і факторами макроорганізму. В основі ускладненого перебігу або хронізації процесу лежить неефективна імунна відповідь, яка є неспроможною в запобіганні дисемінації вірусу або в повній елімінації збудника з організму, що є причиною формування рецидивів або хронічного перебігу захворювання. В сучасній літературі містяться дані про те, що у пацієнтів, які перенесли інфекційний мононуклеоз (ІМ), незалежно від важкості перебігу хвороби, розвивається вторинний імунодефіцит, що є причиною можливих бактеріальних ускладнень [2, 10, 16].

Після перенесеного ІМ не завжди спостерігається поновлення імунного балансу та тривалий час зберігаються зміни в гемограмі.

Імунологічний статус хворих на ІМ має ряд особливостей. Суть загальної закономірності змін

полягає в збільшенні при ІМ числа Т- і В-лімфоцитів, а в субпопуляції Т-лімфоцитів – зростання кількості цитотоксичних клітин, що дозволяє розцінювати ІМ як лімфопроліферативний процес [9, 10, 12]. Підвищення рівня Т-лімфоцитів з супресорною активністю при ІМ є одним з основних регуляторних механізмів пригнічення ранніх етапів експресії В-лімфоцитів, як безпосередньо впливаючи на них, так і опосередковано, інгібуючи активацію Т-хелперів. У свою чергу зниження Т-хелперів призводить до блокування індукції апоптозу. Отже, при ІМ відбувається сповільнення апоптозу «відпрацьованих» ефекторних клітин і відсутня перешкода для їх участі в імунній відповіді. В кінцевому підсумку, при ВЕБ – інфекції може з'явитися вірогідність виникнення аутореактивних, а також злоякісних клонів клітин [12, 13].

Ряд дослідників відзначають з боку гуморальної ланки імунітету підвищення кількості IgA і IgM, що є характерним для важких форм ІМ [13].

Крім того, багатьма дослідниками активно вивчається взаємозв'язок між тяжкістю перебігу та окремими показниками імунної системи. Безумовно, ефективною імунною відповіддю на ВЕБ-інфекцію є активація гуморальних та клітинних механізмів. При первинній інфекції формуються нейтралізуючі антитіла, антитіла класів IgM та IgG до VCA, пізніше – до EA та NA антигенів ВЕБ [14, 16]. Вважається, що легкий перебіг ІМ пов'язано з ефективною імунологічною захистом Т-клітинної ланки імунітету і високим рівнем α -ІФН. Важкий перебіг інфекції обумовлено недостатністю як клітинної, так і гуморальної ланки імунітету, що супроводжується низькими концентраціями α -ІФН, реверсією продукції ІФН з α на γ -тип і порушенням виведення загальних ЦІК [12, 14, 16].

Взаємодія ВЕБ з імунною системою людини при хронічних формах інфекції також часто призводить до порушень функціонування останньої [2, 3]. Широкий діапазон можливих клінічних форм та наслідків ВЕБ-інфекції від спонтанного одужання до декомпенсованих ускладнень, маніфестації онкологічних та аутоімунних процесів припускає складну багатофакторну систему відносин вірусу та макроорганізму [3, 5, 6].

Кількість досліджень, присвячених вивченню характеру імунних розладів лабораторних проявів ІМ залежно від стадії інфекційного процесу у дорослих пацієнтів в нашій країні, дуже обмежена. Потребує також уточнення діагностична значимість специфічних методів ІФА і ПЛР в різні стадії інфекційного процесу.

Мета дослідження. Дослідити характер і ступінь порушень клітинної, гуморальної та фагоцитарної ланки імунітету у хворих на ВЕБ-інфекцію.

Матеріали та методи дослідження. Для виконання поставлених завдань дослідження нами були обстежені 321 пацієнт з ВЕБ-інфекцією, серед них ІМ встановлено у 43% (n=138), хронічну форму ВЕБ-інфекції (ХВЕБ) – 57% (n=183).

Вік обстежених пацієнтів знаходився в діапазоні від 18 до 57 років (середній вік 33,1 років \pm 11,7 років). Жінки становили 57,6% (n=185), чоловіки – 42,4% (n=136) (співвідношення жінки-чоловіки 1,2 : 1,0). Серед обстежених хворих на ІМ і ХВЕБ переважали особи жіночої статі (57,6 і 62% відповідно), середній вік склав (24,5 \pm 2,2 і 33,8 \pm 3,1 року, відповідно).

Діагноз ІМ у пацієнтів, що знаходилися під нашим спостереженням, був поставлений на підставі клініко-анамнестичних та лабораторних даних. Всі хворі перенесли середньо-тяжку форму ІМ.

У комплекс обстеження хворих входили клінічний аналіз крові, виявлення атипичних мононуклеарів, визначення специфічних Ig до ВЕБ методом твердофазного імуоферментного аналізу (тІФа), виявлення ДНК ВЕБ методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) в крові і слині в динаміці захворювання. Для підтвердження діагнозу, крім загального аналізу крові, виконували комплекс серологічних і молекулярно-генетичних досліджень. Як скринінговий експрес-аналіз крові на наявність інфекції ВЕБ застосовували Гетерофільні тест в модифікації Гоффа-Бауера (ГБ) (Чірешкіна Н. М., 1973).

Специфічні протівірусні антитіла (VCA-IgM, EA-IgM і EBNA-IgG) в сироватці крові визначали методом тифу наборами виробництва «IBL» (Німеччина) і «Вектор-Бест» (РФ) відповідно до наведених інструкцій. У частини пацієнтів для диференціальної діагностики проводили серологічні обстеження на вірус простого герпесу 1 + 2 типу (ВПГ-1 + 2), цитомегаловірус (ЦМВ), токсоплазму, віруси гепатитів (А, В і С), ВІЛ. Для цього використовували відповідно наступні тест-системи для тифу: анти-ЦМВ-IgM, анти-Токсо-IgM, анти-ВГА-IgM, HBsAg, анти-HBc-total і анти-ВІЛ-1 + 2 total виробництва: НВО «Діапроф» (Україна), «Діагностичні системи» (РФ), «Вектор-Бест» (РФ), «IBL» (Німеччина).

Комплексний аналіз стану імунної відповіді було проведено у 30 хворих на ІМ у динаміці захворювання та 30 хворих на ХВЕБ-інфекцію. Основні субпопуляції лімфоцитів периферійної крові (CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD16⁺, CD20⁺, CD25⁺) визначали з використанням набору моноклональних та поліклональних антитіл (АТ) для визначення диференційованих антигенів (АГ) лейкоцитів методом імуофлуоресцентної мікроскопії виробництва ООО «Сорбент» (Росія) відповідно до інструкції виробника. Для дослідження вмісту Ig класів А, М, G в

Таблиця 1 - Субпопуляційний склад лімфоцитів периферійної крові хворих на ІМ (M±m)

Групи хворих		CD3 ⁺	CD4 ⁺	CD8 ⁺	CD16 ⁺	CD20 ⁺	CD25 ⁺	IPI
ІМ, період розпалу (n=30)	(%)	84,21±1,34 ^{1,2}	34,16±1,07 ^{1,2}	44,16±3,78 ¹	12,61±0,6	18,91±0,37 ¹	21,40±1,92 ¹	0,75±0,06 ¹
	(×10 ³ /мк)	4,42±0,06 ^{1,2}	1,32±0,03 ^{1,2}	2,41±0,03 ^{1,2}	0,6±0,02 ¹	0,36±0,02 ¹	1,46±0,08 ^{1,2}	
ІМ, період реконвалесценції (n=30)	(%)	79,21±1,29 ¹	37,6±0,98 ¹	36,6±2,7 ¹	13,8±0,46	18,11±0,23 ¹	19,41±1,86	0,98±0,05 ¹
	(×10 ³ /мк)	2,76±0,03 ¹	0,88±0,03	1,24±0,03 ¹	0,53±0,01 ¹	0,39±0,01 ¹	0,67±0,03 ¹	
Контроль (n=20)	(%)	71,5±1,5	42,0±1,31	29,4±1,9	14,52±0,44	13,5±0,41	16,0±1,45	2,46±0,12
	(×10 ³ /мк)	1,63±0,08	0,84±0,05	0,48±0,09	0,3±0,01	0,27±0,02	0,35±0,03	

Примітки: ¹ – вірогідна різниця з показниками контрольної групи (p<0,05); ² – вірогідна різниця з показниками періоду реконвалесценції (p<0,05).

сироватці крові застосовували метод простої радіальної імунодифузії в гелі [2, 3, 6]. Концентрацію ЦІК в крові визначали по Діжону [2, 3, 8].

Усі досліді проводили у відповідності до Конвенції Ради Європи «Про захист прав людини і людської гідності в зв'язку з застосуванням досягнень біології та медицини: Конвенція про права людини та біомедицину (ETS № 164)» від 04.04.1997 р і Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації (2008 г.). Кожен пацієнт підписував інформовану згоду на участь у дослідженні.

Результати досліджень опрацьовано методом варіаційної та кореляційної статистики з використанням програми «Statistica 10.0 for Windows». Для кожного варіаційного ряду розраховували середню арифметичну (M), середнє квадратичне відхилення (σ), середню помилку середньої арифметичної (m). Також використовувалися методи параметричної й непараметричної статистики. Кількісний і якісний аналіз внутрішньосистемних і міжсистемних кореляційних зв'язків проводився з використанням методу кореляційних структур та послідовного аналізу Вальда.

Результати дослідження. Комплексний аналіз стану імунної відповіді, його характеру та інтенсивності, балансу субпопуляцій реагуючих клітин, продукції імунорегуляторних молекул має велике значення у вивченні патогенезу та клініки ВЕБ-інфекції, що в кінцевому результаті, сприяє ідентифікації протівірусної стратегії організму.

Субпопуляційний склад основних лімфоцитів з фенотипічними маркерами CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD16⁺, CD20⁺, CD25⁺, а також показники, що

відображають стан гуморальної імунної відповіді – вміст ЦІК та Іg А, М, G вивчали у периферійній крові хворих на ІМ у динаміці захворювання – у періоді розпалу та реконвалесценції (перед випискою із стаціонару). Отримані результати відображені в **табл. 1** та **2**.

Аналіз результатів дослідження вмісту відносних та абсолютних показників основних субпопуляцій лімфоцитів виявив гетерогенність вмісту цих імунокомпетентних клітин у періоді розпалу захворювання. Як видно з **табл. 1**, субпопуляційний склад лімфоцитів у групі хворих на ІМ характеризувався певними якісними та кількісними відмінностями порівняно з показниками контрольної групи.

Так, в періоді розпалу ІМ в периферійній крові хворих на фоні підвищеного вмісту лейкоцитів спостерігалось вірогідне підвищення відносної та абсолютної кількості деяких субпопуляцій лімфоцитів порівняно з даними контрольної групи хворих.

Так, рівень CD3⁺ складав (84,21 ± 1,34% та 4,42 ± 0,06 × 10³/мкл); CD8⁺ (44,16 ± 3,78% та 2,41 ± 0,03 × 10³/мкл); CD20⁺ (18,91 ± 0,47% та 0,36 ± 0,02 × 10³/мкл); CD25⁺ (21,4 ± 1,92% та 1,46 ± 0,08 × 10³/мкл), (p<0,05) порівняно з аналогічними показниками контрольної групи [CD3⁺ (71,5 ± 1,5% та 1,63 ± 0,08 × 10³/мкл); CD8⁺ (29,4 ± 1,9% та 0,48 ± 0,09 × 10³/мкл); CD20⁺ (13,5 ± 0,41% та 0,27 ± 0,02 × 10³/мкл); CD25⁺ (16,0 ± 1,45% та 0,35 ± 0,03 × 10³/мкл)]. Достовірно нижчими за контроль виявилися рівні CD4⁺ (34,16 ± 1,07% та 1,32 ± 0,03 × 10³/мкл) проти CD4⁺ (42,0 ± 1,31% та 0,84 ± 0,05 × 10³/мкл) та IPI (0,75 ± 0,06) проти (2,46 ± 0,12), (p<0,05).

Таблиця 2 – Вміст ЦІК та Іg у периферійній крові хворих у динаміці ІМ (M±m)

Групи хворих	ЦІК (од.)	Ig A (r/л)	Ig M (r/л)	Ig G (r/л)
ІМ, період розпалу (n=30)	13,96±0,48	4,30±0,18 ¹	1,98±0,11 ^{1,2}	14,52±1,20 ¹
ІМ, період реконвалесценції (n=30)	13,62±0,57	4,21±0,2 ¹	1,54±0,12 ¹	16,05±1,16 ¹
Контроль (n=20)	12,0±1,3	2,23±0,61	0,99±0,27	11,58±0,9

Примітки: ¹ – вірогідна різниця з показниками контрольної групи (p<0,05); ² – вірогідна різниця з показниками в періоді реконвалесценції (p<0,05).

Слід зазначити, що у цьому періоді вміст CD16⁺ складав (12,61 ± 0,6% та 0,6 ± 0,02 × 10³/мкл), що не відрізнялося статистичною вірогідністю з показниками контрольної групи у процентному відношенні CD16⁺ (14,52 ± 0,44%), (p>0,05), але в абсолютній кількості ці рівні були статистично вірогідними (0,30 ± 0,01 × 10³/мкл) (p<0,05).

При оцінці субпопуляційного складу лімфоцитів у хворих на ІМ у періоді розпалу хвороби спостерігалася проліферація Т-клітин (рис. 1).

Майже у 80% хворих виявлено підвищення Т-клітин. При чому збільшення даних клітин спостерігалось в основному за рахунок CD8⁺ та CD3⁺ лімфоцитів. У 60% хворих спостерігалось збільшення рівнів CD4⁺ та у 50% відзначались підвищенні показники НК-клітин, тобто на момент надходження в стаціонар половина хворих відповіла на інфікування вірусом Епштейна-Барр підвищенням кількості клітин з цитотоксичною активністю.

Кількість пацієнтів з підвищеним рівнем В-клітин відзначалася у третини хворих на ІМ (33%), т.ч. спостерігалася проліферація В-клітин, які в подальшому повинні були перейти в плазматичні клітини й почати продукувати антигенспецифічні антитіла. З іншого боку, враховуючи, що ВЕБ має лімфотропність до В-клітин, можна дійти висновку, що збільшення кількості В-лімфоцитів може сприяти збільшенню «резервуара» для вірусу. У 16,6% відзначалося зниження кількості CD20⁺, що на нашу думку, відображало перехід в антитіло продукуючі клітини або апоптоз інфікованих В-клітин та їх елімінацію.

В періоді реконвалесценції відбувалося вірогідне зниження вмісту більшості досліджуваних субпопуляцій лімфоцитів порівняно з аналогічними у розпалі ІМ. Так, як абсолютні так і відносні середні показники CD3⁺ (79,21 ± 1,29% та 2,76 ± 0,03 × 10³/мкл) відзначались вірогідністю порівняно з значеннями CD3⁺ (79,21 ± 1,29% та 2,76 ± 0,03 × 10³/мкл) (p<0,05) цього періоду. Інші лімфоцити відрізнялися

вірогідністю лише в абсолютних кількостях, а в процентному відношенні такої вірогідності виявлено не було: CD8⁺ (36,6 ± 2,7% проти 44,16 ± 3,78% (p>0,05), та 1,24 ± 0,03 × 10³/мкл проти 2,41 ± 0,03 × 10³/мкл, p<0,05); CD25⁺ (21,4 ± 1,92% проти 19,41 ± 1,86% (p>0,05), та 1,46 ± 0,08 × 10³/мкл проти 0,67 ± 0,03 × 10³/мкл, p<0,05). Вміст CD20⁺ та CD16⁺ не відрізнявся статистично між показниками у різних періодах ІМ і складав (18,91 ± 0,47% та 0,36 ± 0,02 × 10³/мкл проти 18,11 ± 0,37% та 0,39 ± 0,1 × 10³/мкл), (p>0,05) та (12,61 ± 0,6% та 0,6 ± 0,02 × 10³/мкл проти 13,8 ± 0,46% та 0,53 ± 0,01 × 10³/мкл), (p>0,05). Показники ІРІ у різних періодах ІМ також не мали статистичної вірогідності 0,75 ± 0,06 проти 0,90 ± 0,05, (p>0,05). Слід зазначити, що рівень CD4⁺ у періоді реконвалесценції значно збільшився порівняно з розпалом ІМ у процентному відношенні і складав (37,6 ± 0,98% проти 34,16 ± 1,07%), (p<0,05), тоді як у абсолютних значеннях навпаки (0,88 ± 0,03 × 10³/мкл проти 1,32 ± 0,03 × 10³/мкл) (p<0,05), (рис. 2).

Слід зазначити, що показники субпопуляційного складу лімфоцитів крові у періоді реконвалесценції як у процентному, так і абсолютному вмісті зберігалися підвищеними порівняно з контрольними значеннями для CD3⁺, CD8⁺, CD20⁺ та ІРІ (p<0,05). В цьому періоді зостається достовірно зниженим процентний вміст CD4⁺ (p<0,05), але абсолютні значення майже досягають контрольних значень (p>0,05). Рівні CD16⁺ не відрізнялися статистично між показниками групи контролю для процентного співвідношення (p>0,05), але абсолютна кількість їх статистично перевищувала контрольні показники (p<0,05). Рівень експресії Т-лімфоцитами активаційного маркера CD25⁺ вдвічі зменшився порівняно з гострим періодом ІМ, але в той самий час статистично перебільшує показники контрольної групи для абсолютних значень (p<0,05).

Як видно з малюнку підвищенні рівні CD8⁺ зберігалися майже у 67%, у половини хворих

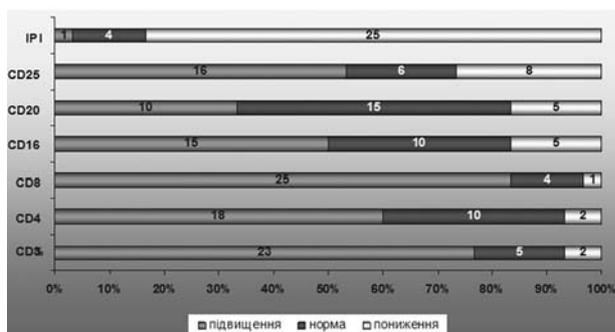


Рис. 1. Показники субпопуляційного складу лімфоцитів у хворих на ІМ у періоді розпалу хвороби

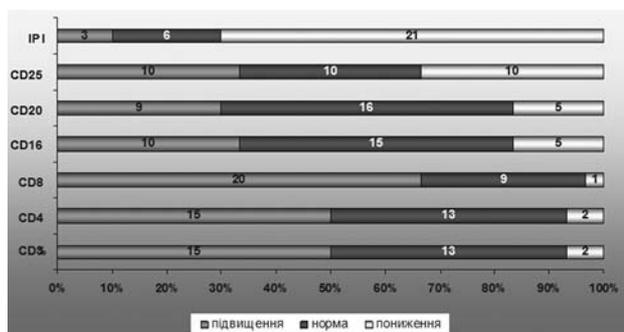


Рис. 2. Показники субпопуляційного складу лімфоцитів у хворих на ІМ у періоді реконвалесценції

Таблиця 3 – Субпопуляційний склад лімфоцитів периферійної крові при ХВЕБ ($M \pm m$)

Групи хворих		CD3 ⁺	CD4 ⁺	CD8 ⁺	CD16 ⁺	CD20 ⁺	CD25 ⁺	IPI
ХВЕБ (n=30)	(%)	78,21±1,15 ¹	39,16±1,02	37,11±2,28 ¹	18,51±0,6 ¹	18,23±0,32 ¹	19,40±1,72 ¹	1,84±0,08 ¹
	(×10 ³ /мк)	3,22±0,06 ¹	0,86±0,04	1,43±0,03 ¹	0,62±0,02 ¹	0,31±0,02	0,39±0,08	
Контроль (n=20)	(%)	71,5±1,5	42,0±1,31	29,4±1,9	14,52±0,44	13,5±0,41	16,0±1,45	2,46±0,12
	(×10 ³ /мк)	1,63±0,08	0,84±0,05	0,48±0,09	0,3±0,01	0,27±0,02	0,35±0,03	

Примітка: ¹ – вірогідна різниця з показниками контрольної групи ($p < 0,05$).

спостерігались підвищені рівні CD3⁺ та CD4⁺, у половини хворих відбувалась нормалізація рівнів CD16⁺ та CD20⁺. У третини хворих рівні CD25⁺ були підвищені, у іншій третини показники нормалізувалися, а у останньої третини спостерігалися низькі рівні CD25⁺. IPI зберігався зниженим як у періоді розпалу, так і в періоді реконвалесценції у домінуючій кількості хворих (70%).

Стан гуморальної імунної відповіді вивчався шляхом оцінки вмісту ЦІК та загальних неспецифічних Іg основних класів (А, М, G) в периферійній крові хворих на ІМ в динаміці захворювання. Результати проведеного дослідження представлені в **табл. 2**.

Аналіз даних дозволив встановити, що в періодах розпалу та ремісії у хворих на ІМ мають місце певні зміни вмісту показників гуморальної ланки імунітету порівняно з показниками контрольної групи. Так, у періоді розпалу виявляється вірогідне збільшення вмісту ЦІК (13,96 ± 0,48 од) порівняно з контрольною групою (12,0 ± 1,3 од), ($p < 0,05$).

Концентрація сироваткового Іg А (4,30 ± 0,18 г/л) відрізнялася статистичною вірогідністю від показника контрольної групи (2,23 ± 0,61 г/л), ($p < 0,05$), але з показниками періоду ремісії такої вірогідності визначено не було (4,21 ± 0,61 г/л), ($p > 0,05$). Також спостерігалось вірогідне підвищення рівнів Іg М в сироватці крові хворих (1,98 ± 0,11 г/л) порівняно з контрольною групою (0,99 ± 0,27 г/л), відповідно ($p < 0,05$) та показниками періоду ремісії (1,54 ± 0,12 г/л), ($p < 0,05$). Середня концентрація Іg G у хворих в періоді розпалу ІМ склала 14,52 ± 1,2 г/л і відрізнялася статистичною вірогідністю від аналогічного показника в контрольній групі (11,58 ± 0,9 г/л), ($p > 0,05$), однак з показниками у періоді реконвалесценції таких відмінностей не виявлено (16,05 ± 1,16 г/л), ($p < 0,05$).

При повторному обстеженні в періоді ремісії у хворих на ІМ спостерігалась наступна динаміка імунологічних показників: ЦІК мали тенденцію до зниження (13,62 ± 0,57 од) порівняно з періодом розпалу (13,96 ± 0,48 од), ($p > 0,05$), але їх середні показники вірогідно перевищували кількість ЦІК у контрольній групі (10 ± 1,3 од),

($p < 0,05$). Концентрація Іg А в сироватці крові хворих на ІМ в періоді реконвалесценції складала (4,21 ± 0,2 г/л) та статистично не змінювалась порівняно з такою в періоді розпалу (4,3 ± 0,18 г/л), ($p > 0,05$), але відрізнялась статистичною вірогідністю від контрольних значень (2,23 ± 0,61 г/л), ($p < 0,05$). Середні показники Іg М в періоді ремісії (1,54 ± 0,12 г/л) вірогідно знижувалися порівняно з періодом розпалу (1,98 ± 0,11 г/л), ($p < 0,05$), залишаючись при цьому вірогідно підвищеними порівняно з показниками контрольної групи (0,99 ± 0,27 г/л), ($p < 0,05$). І, навпаки, при аналізі концентрації Іg G в періоді реконвалесценції виявлено вірогідне підвищення його вмісту (16,05 ± 1,16 г/л) порівняно з аналогічним показником в періоді розпалу (14,55 ± 1,20 г/л), ($p > 0,05$) та в контрольній групі (11,58 ± 0,9 г/л) ($p < 0,05$).

У хворих на ХЕБВ в період загострення стан клітинної та гуморальної ланок імунної відповіді представлені в **табл. 3** та **4**.

Як видно із **табл. 3**, у хворих на ХЕБВ реєструвалось вірогідне підвищення порівняно з показниками контрольної групи відносної та абсолютної кількості лімфоцитів, що експресують антигени CD3⁺ (78,21 ± 1,15% та 3,22 ± 0,06 × 10³/мкл і 71,5 ± 1,5% та 1,63 ± 0,08 × 10³/мкл відповідно) ($p < 0,05$). Паралельно з цим відмічалось вірогідне збільшення відносної та абсолютної кількості CD8⁺-лімфоцитів (37,11 ± 2,28% та 1,43 ± 0,03 × 10³/мкл) порівняно з такими в контрольній групі (29,4 ± 1,9% та 0,48 ± 0,09 × 10³/мкл відповідно), ($p < 0,05$). Не був виключенням і вміст CD16⁺-лімфоцитів, що також характеризувалось вірогідним збільшенням їх кількості порівняно з показниками контрольної

Таблиця 4 – Вміст ЦІК та Іg у периферійній крові хворих на ХВЕБ ($M \pm m$)

Групи хворих	ЦІК (од.)	Іg А (г/л)	Іg М (г/л)	Іg G (г/л)
ХВЕБ (n=30)	18,62±0,57 ¹	2,55±0,2	1,34±0,12 ¹	18,05±1,16 ¹
Контроль (n=20)	12,0±1,3	2,23±0,61	0,99±0,27	11,58±0,9

Примітка: ¹ – вірогідна різниця з показниками контрольної групи ($p < 0,05$).

групи (відповідно $18,51 \pm 0,6\%$ та $0,62 \pm 0,02 \times 10^3/\text{мкл}$ ($p < 0,05$) проти $14,52 \pm 0,44\%$ та $0,3 \pm 0,01 \times 10^3/\text{мкл}$ ($p < 0,05$). Рівні $\text{CD}20^+$ та $\text{CD}25^+$ у хворих на ХВЕБ також були вірогідно підвищеними порівняно з контрольними значеннями у процентному співвідношенні, (відповідно $18,23 \pm 0,32\%$ та $19,4 \pm 1,72\%$ проти $13,5 \pm 0,41\%$ та $16 \pm 1,4$), ($p < 0,05$).

Однак у абсолютних значеннях статистичної вірогідності з показниками контролю виявлено не було: $0,31 \pm 0,02 \times 10^3/\text{мкл}$ та $0,39 \pm 0,08 \times 10^3/\text{мкл}$ проти $0,27 \pm 0,02 \times 10^3/\text{мкл}$ та $0,35 \pm 0,03 \times 10^3/\text{мкл}$, ($p > 0,05$). ІРІ в групі хворих на ХВЕБ ($1,84 \pm 0,08$) виявився вірогідно зниженим порівняно з таким у контрольній групі ($2,46 \pm 0,12$), ($p < 0,05$).

Як видно з **рис. 3**, при ХВЕБ відзначаються підвищені рівні $\text{CD}3^+$ та $\text{CD}4^+$ у 50% хворих, при чому у 33% рівні $\text{CD}3^+$ знаходилися в межах значень контрольної групи, і лише у 16,7% рівні $\text{CD}3^+$ були пониженими. Схожа тенденція спостерігалась для показників $\text{CD}4^+$ які були у межах референтних значень у 20% хворих і у 30% знаходилися нижче показників контрольної групи. Стосовно рівнів $\text{CD}8^+$ спостерігалось рівномірний розподіл показників у межах підвищених, нормальних та знижених значень.

Рівні $\text{CD}16^+$, навпаки частіше були нижчими за референтні значення (40% хворих), у інших випадках вони коливались в межах контрольних значень, або були підвищеними у 33% хворих. Рівні $\text{CD}20^+$ частіше реєструвалися у хворих на ХВЕБ у межах контрольної групи 53,3%, у 30% вони були підвищеними, а у 17,7% хворих, навпаки, підвищеними. Показники $\text{CD}25^+$ у третини хворих були підвищені, у іншій третини показники були нормальними, а у останньої третини спостерігалися низькі рівні $\text{CD}25^+$. ІРІ зберігався зниженим у 46,7% хворих з ХВЕБ, у 26,7% він знаходився у межах норми, та у 26,6% був підвищеним.

В **табл. 4** представлено вміст ЦІК та Іg основних класів в периферійній крові хворих на ХВЕБ.

При цьому виявлено вірогідне підвищення вмісту ЦІК ($18,62 \pm 0,57$ од.), концентрації Іg М

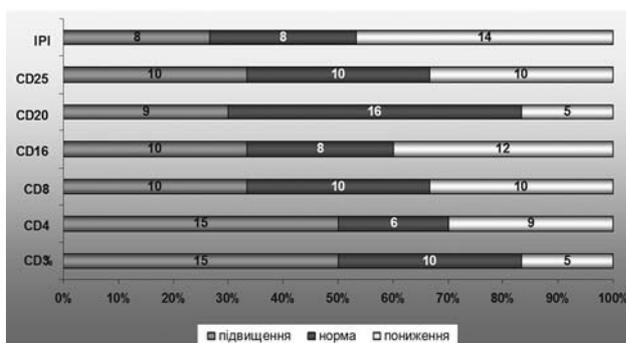


Рис. 3. Особливості параметрів імунної відповіді у хворих з ХВЕБ

($1,34 \pm 0,12$ г/л) та Іg G ($18,05 \pm 1,16$ г/л) порівняно з контрольною групою (відповідно $12 \pm 1,3$ од; $0,99 \pm 0,27$ г/л; $11,58 \pm 0,9$ г/л) ($p < 0,05$).

Концентрація сироваткового Іg А в периферійній крові хворих на ХВЕБ ($2,55 \pm 0,2$ од) не відрізнялась статистичною вірогідністю від середнього показника контрольної групи ($2,23 \pm 0,61$ од) ($p > 0,05$).

Обговорення. Таким чином, вивчення фенотипового спектру лімфоцитів крові у хворих на ІМ показало підвищення вмісту зрілих Т-лімфоцитів ($\text{CD}3^+$), цитотоксичних Т-супресорних клітин ($\text{CD}8^+$), клітин, що експресують активаційний маркер $\text{CD}25^+$ (рецептор ІЛ-2) як по відношенню, так і по абсолютним показникам. Тоді як відносно Т-хелперів ($\text{CD}4^+$) було виявлено значне зниження процентної кількості та підвищення абсолютного числа $\text{CD}4^+$ та $\text{CD}16^+$ лімфоцитів відносно контрольних значень. Порушення процентного співвідношення $\text{CD}4^+/\text{CD}8^+$ клітин призвело до різкого падіння імунорегуляторного індексу. Крім того, підвищення кількості лімфоцитів, що несуть рецептор до ІЛ-2 ($\text{CD}25^+$) у гострому періоді ІМ, вочевидь свідчить про активацію імунної системи і збільшення кількості клітин, відповідаючих на ІЛ-2.

Отже, імунна відповідь у хворих на ІМ в період розпалу захворювання характеризується дисбалансом клітинної ланки (про що свідчить підвищення вмісту $\text{CD}3^+$, $\text{CD}4^+$, та одночасне підвищення вмісту $\text{CD}16^+$, $\text{CD}25^+$), активацією гуморальної ланки (підвищення вмісту $\text{CD}20^+$, Іg А, Іg М, Іg G) імунітету. В періоді реконвалесценції виявлені порушення зберігаються не досягаючи показників контрольної групи у більшій кількості хворих на ІМ.

Резюмуючи вищезазначене, можливо прийти до висновку що отримані результати свідчать про значні зміни структурних характеристик системи клітинної та гуморальної ланок імунітету та різноспрямованість імунної відповіді при гострому та хронічному перебігу захворювання. Прогресуючий характер змін імунних показників як при ІМ, так і ХВЕБ вказує на формування вторинного клітинного імунного дисбалансу, активації гуморальної ланки імунного захисту, зміною рівноваги імунорегуляторних медіаторів у бік ЦК Th2 при формуванні хронічних форм ВЕБ-інфекції.

Висновки

1. У хворих на ІМ у періоді розпалу хвороби встановлені вірогідні порушення з боку клітинної ланки імунітету, що характеризувалося збільшенням кількості клітин з кілерною активністю: зрілих Т-лімфоцитів ($\text{CD}3^+$), цитотоксичних Т-супресорних клітин ($\text{CD}8^+$), клітин, що експресують активаційний маркер $\text{CD}25^+$ (рецептор ІЛ-2) та різке падіння ІРІ.
2. У періоді реконвалесценції ІМ у більшій кількості хворих виявлено превалування Th2-типу імунної

відповіді, що свідчить про затяжний період реко-
нвалесцентції та схильності до хронічного пере-
бігу захворювання.

3. При ХВЕБ виявлено достовірне підвищення як кількісного, так і якісного складу зрілих Т-лімфоцитів (CD3⁺), цитотоксичних Т-супресорних клітин (CD8⁺) та клітин (CD16⁺) на фоні низького IPI, що також свідчить про порушення параметрів клітинної ланки імунітету.

Перспективи подальших досліджень. Дослідження фенотипового спектру лімфоцитів крові у

хворих на різні форми ВЕБ-інфекції, обумовлюється необхідністю поліпшення клінічної та лабораторної діагностики цього захворювання для своєчасного виявлення ускладнень та призначення адекватної противірусної та імуномодельючої терапії. Тому вивчення ефективності нових схем комбінованої противірусної та імунокорегуючої терапії та дослідження їх впливу на показники клітинної та гуморальної ланок імунної відповіді є вельми актуальними та перспективними.

References

1. Cen O, Longnecker R. Latent Membrane Protein 2 (LMP2). *Curr Top Microbiol Immunol*. 2015; 391: 151–80. DOI: 10.1007/978-3-319-22834-1_5.
2. Drutskaya MS, Belousov PV, Nedospasov SA. Vrozhdennoye raspoznavaniye virusov. *Molekulyarnaya biologiya*. 2011; 45 (1): 7–19. [Russian].
3. Griffin BD, Gram AM, Mulder A, Van Leeuwen D, Claas FH, Wang F, Rensing ME, Wiertz E. EBV BILF1 evolved to downregulate cell surface display of a wide range of HLA class I molecules through their cytoplasmic tail. *J Immunology*. 2013; 190: 1672–84. DOI: 10.4049/jimmunol.1102462.
4. Fathallah I, Parroche P, Gruffat H, Zannetti C, Johansson H, Yue J, Manet E, Tommasino M, Sylla BS, Hasan UA. EBV latent membrane protein 1 is a negative regulator of TLR9. *J Immunology*. 2010; 185: 6439–47. DOI: 10.4049/jimmunol.0903459.
5. Gaudreault E, Fiola S, Olivier M, Gosselin J. Epstein-Barr virus induces MCP-1 secretion by human monocytes via TLR2. *J Virology*. 2007; 81: 8016–24. DOI: 10.1128/JVI.00403-07.
6. Fish K, Chen J, Longnecker R. Epstein-Barr virus latent membrane protein 2A enhances MYC-driven cell cycle progression in a mouse model of B lymphoma. *Blood*. 2014; 123: 530–40. doi: 10.1182/blood-2013-07-517649.
7. Fukuda M, Kawaguchi Y. Role of the immunoreceptor tyrosine-based activation motif of latent membrane protein 2A (LMP2A) in Epstein-Barr virus LMP2A-induced cell transformation. *J Virology*. 2014; 88: 5189–94. doi: 10.1128/JVI.03714-13.
8. Gibson J, Gow N, Wong SY. Expression and Funktion of innate Patten Recognition Receptors in T and B cells. *Immun, Endoc&Metab Agents in Med Chem*. 2010; 10: 11-20.
9. Guerreiro M, Na IK, Letsch A, Haase D, Bauer S, Meisel C, Roemhild A, Reinke P, Volk HD, Scheibenbogen C. Human peripheral blood and bone marrow EBV-specific T-cell repertoire in latent infection reveals distinct memory T-cell subsets. *Eur J Immune*. 2010; 15: 1566-76. DOI: 10.1002/eji.200940000.
10. Isakov VA, Arkhipova EI, Isakov DV. *Gerpessvirusnyye infektsii cheloveka: rukovodstvo dlya vrachey*. SPb, 2006. 303 s. [Russian].
11. Kawai T, Akira S. The role of pattern-recognition receptors in innate immunity: update on Toll-like receptors. *Nat Immunol*. 2010; 11 (5): 373–84. DOI: 10.1038/ni.1863.
12. Krasnitskaya AS, Borovskaya NA. Immunologicheskkiye aspekty khronicheskogo tonzillita, assotsirovannogo s virus Epshteyna-Barr infektsiyey. *Fundamentalnyye issledovaniya*. 2012; 299–305. [Russian].
13. Kudin AP. Eta «bezobidnaya» virus Epshteyna – Barr infekciya. Chast 1. Harakteristika vzbuditelya. Reakciya immunnnoy sistemy na virus. *Medicinskie novosti*. 2006; 7: 25-32. [Russian].
14. Thorley-Lawson DA, Hawkins JB, Tracy SI, Shapiro M. The pathogenesis of Epstein-Barr virus persistent infection. *Curr Opin Virol*. 2013. 3: 227–32. DOI: 10.1016/j.coviro.2013.04.005.
15. Tugizov S, Herrera R, Veluppillai P, Greenspan J, Greenspan D, Palefsky JM. Epstein-Barr Virus (EBV)-Infected Monocytes Facilitate Dissemination of EBV within the Oral Mucosal Epithelium. *J Virol*. 2007; 81 (11): 5484-96. doi: 10.1128/JVI.00171-07.
16. Vozianova ZH, Hley AI. I. Infektsiyiny mononukleoz yak polietiolohichne zakhvoryuvannya. *Suchasni infektsiyi*. 2004; 2: 37-41. [Ukrainian].

УДК 616.98:578.825:612.017

ИССЛЕДОВАНИЕ ДИНАМИКИ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ИММУННОГО ОТВЕТА У БОЛЬНЫХ ВЕБ-ИНФЕКЦИЕЙ

Лядова Т. И, Волобуева О. В., Загороднева О. В., Гамиловская А. П.

Резюме. У больных инфекционным мононуклеозом (ИМ) (n=30), хронической ВЕБ-инфекцией (ХВЭБ) (n=30) и 20 пациентов контрольной группы исследован характер и комплексное состояние субпопуляций клеток иммунного ответа. При проведении исследования были соблюдены все нормы международных и

украинских протоколов. Клиническое обследование больных ВЭБ и здоровых пациентов предусматривало изучение жалоб, эпидемиологического анамнеза, анамнеза заболевания и жизни, объективный осмотр, стандартные инструментальные и лабораторные исследования в динамике, выявление репликативной активности ДНК ВЭБ и комплексный анализ иммунного ответа. Основные субпопуляции лимфоцитов периферической крови (CD3+, CD4+, CD8+, CD16+, CD20+, CD25+) определяли с использованием набора моноклональных и поликлональных антител для определения дифференцировочных антигенов лейкоцитов методом иммунофлуоресцентной микроскопии производства ООО «Сорбент» (Россия) в соответствии с инструкцией производителя. Для исследования содержания Ig классов А, М, G в сыворотке крови применяли метод простой радиальной иммунодиффузии в геле. Концентрацию ЦИК в крови определяли по Дижону.

Результаты исследований обработаны методом вариационной и корреляционной статистики с использованием программы «Statistica 10.0 for Windows», также использовались методы параметрической и непараметрической статистики. Установлено, что иммунный ответ у больных ИМ в период разгара заболевания характеризуется дисбалансом клеточного звена (о чем свидетельствует повышение содержания CD3+, CD4+, и одновременное повышение содержания CD16+, CD25+), активацией гуморального звена (повышение содержания CD20+, Ig A, Ig M, Ig G) иммунитета. В периоде реконвалесценции у большего числа больных ИМ выявленные нарушения продолжают сохраняться, не достигая значений контрольной группы. Полученные результаты свидетельствуют о значительных изменениях структурных характеристик системы клеточного и гуморального звеньев иммунитета и разнонаправленность иммунного ответа при остром и хроническом течении заболевания. Прогрессирующий характер изменений иммунных показателей, как при ИМ, так и ХВЭБ указывает на формирование вторичного клеточного иммунного дисбаланса, активации гуморального звена иммунной защиты, изменением равновесия иммунорегуляторных медиаторов в сторону Th2-звена при формировании хронических форм ВЭБ-инфекции.

Ключевые слова: вирус Эпштейна-Барр, инфекционный мононуклеоз, хронические формы ВЭБ-инфекции, иммунный ответ.

UDC 616.98:578.825:612.017

Research of Dynamics of Immune Response Rates in Patients with Evb Infection

Liadova T., Volobueva O., Zagorodneva O., Gamilovskaya A.

Abstract. In patients with infectious mononucleosis (MI) (n=30), chronic EVB infection (HEVB) (n = 30), and 20 patients in the control group, the nature and complex state of the subpopulations of immune response cells was studied. During the research all norms of international and Ukrainian protocols were observed.

Clinical examination of patients with EVB and healthy patients included examination of complaints, epidemiological anamnesis, anamnesis of the disease and life, objective examination, standard instrumental and laboratory studies in dynamics, detection of replicative activity of EVB DNA and complex analysis of the immune response. The main subpopulations of peripheral blood lymphocytes (CD3+, CD4+, CD8+, CD16+, CD20+, CD25+) were determined using a set of monoclonal and polyclonal antibodies to determine differentiation antigens of leukocytes by the method of immunofluorescence microscopy from LLC Sorbent (Russia) in accordance with the manufacturer's instructions. To study the Ig class content of A, M, G serum, the method of simple radial immunodiffusion in the gel was used. The concentration of the CEC in the blood was determined according to Dijon.

The results of the studies were processed by the method of variational and correlation statistics using the program "Statistica 10.0 for Windows", also methods of parametric and nonparametric statistics were used. It was found out that the immune response in patients with MI during the height of the disease was characterized by imbalance of the cell link (as evidenced by an increase in CD3+, CD4+, and a simultaneous increase in CD16+, CD25+), activation of the humoral unit (increase in CD20+, IgA, IgM, Ig G) immunity. In the period of reconvalence in a larger number of patients with MI, the revealed disorders were continued to persist, not reaching the values of the control group. The obtained results testify significant changes in the structural characteristics of the cellular and humoral immune system and the multidirectionality of the immune response in acute and chronic course of the disease. The progressive nature of changes in immune parameters in both MI and HBEB indicates the formation of a secondary cellular immune imbalance, activation of the humoral link of immune defense, a change in the equilibrium of immunoregulatory mediators towards the Th2-link in the formation of chronic forms of EBV infection.

Keywords: Epstein-Barr virus, infectious mononucleosis, chronic forms of EBV infection, immune response.

Стаття надійшла 29.09.2017 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs02.05.100

UDC 577.175.44:577.175.52:159.922-055.1

Popova L., Vasylyeva I., Nakonechna O.

INTERRELATION BETWEEN THYROID HORMONES, CATECHOLAMINES, NEUROTICISM AND PHYSICAL AGGRESSION IN MEN WITH HIGH AND MIDDLE NEUROTICISM LEVELS

Kharkiv National Medical University

popova_ld@ukr.net

Aggression in normal ranges is necessary to provide a survival of individual, but excessive aggression has negative consequences for both individuals and society. The research of aggression formation mechanisms is very important to understand excessive aggression manifestations. Monoaminergic brain systems have a great influence on the emotions and behavior, including aggression, in humans and animals. The thyroid system influences neurotransmitters (particularly serotonin and norepinephrine). According to scientific literature data, both high impulsive and premeditated aggressions are associated with high neuroticism.

Taking into account the above mentioned, the interrelation between blood serum levels of thyroid hormones and catecholamine, neuroticism and physical aggression in men with high and middle neuroticism levels was studied.

In total group of participants moderate positive correlations between neuroticism and T_4 , between neuroticism and T_3 , negative correlation between T_4 and norepinephrine were revealed. In men with high neuroticism level the significant positive correlations between neuroticism and T_4 , between neuroticism and physical aggression were found. In men with middle neuroticism level only the significant negative correlation between T_3 and epinephrine was observed.

No significant differences in T_3 , T_4 , norepinephrine, epinephrine levels between individuals with high and middle neuroticism levels were found, although difference in T_4 level was almost significant. It was higher in men with high neuroticism than in individuals with middle neuroticism.

Obtained results indicate the involving thyroid hormones in such personality trait formation as neuroticism.

The absence of correlation between thyroid hormones and neuroticism in individuals with middle neuroticism level is possible due to the prevalence or different hormones or mediators in neuroticism development in men with high and middle neuroticism. It is confirmed by our early published results about exis-

tence of significant positive correlation between blood serum cortisol content and neuroticism in men with high neuroticism level and strong positive correlation between blood serum estradiol content and neuroticism in men with middle neuroticism level.

The existence of negative correlations between T_4 and norepinephrine in total group of participants, between T_3 and epinephrine in men with middle neuroticism level may be explained by influence of thyroid hormones on beta-adrenergic signaling system and by inverse correlation between the density of adrenoceptors and catecholamine levels.

So thyroid hormones participate in the formation of such personality traits as neuroticism, in particular, in the formation of a high level of neuroticism, which is confirmed by the existence of a reliable positive correlation between thyroid hormones and neuroticism in total group and in men with high neuroticism level. The absence of interrelation between thyroid hormone levels and neuroticism in men with middle level of neuroticism together with published data about an existence of correlation between cortisol and neuroticism in persons with high neuroticism and between estradiol and neuroticism in individuals with middle neuroticism indicates the predominance of different hormones in neuroticism development in men with high and middle neuroticism levels.

Keywords: thyroid hormones, men catecholamine, neuroticism, physical aggression.

Work was carried out within research topic "Biochemical mechanisms of dysmetabolic processes development under the influence of chemical factors of the environment" in Kharkiv National Medical University (state registration number 0115U000240).

Introduction. Aggression in normal ranges is necessary to provide a survival of individual, but excessive aggression has negative consequences for both individual and society. The research of aggression formation mechanisms is very important to understand excessive aggression manifestations. Monoaminergic brain systems have a great influence on the

emotions and behavior [1], including aggression [2, 3], in humans and animals. The thyroid system influences neurotransmitters (particularly serotonin and norepinephrine) [4]. Free T_3 level in the criminal Antisocial Personality Disorder (APD) group is found to be significantly higher than that in the noncriminal APD group, but in the criminal APD group, there is no significant correlation between thyroid hormone levels and aggression [5]. Connection between T_3 levels and violent/aggressive behavior is shown not only in males but also in females with borderline personality disorder [6]. According to scientific literature data, both high impulsive [7, 8] and premeditated [8] aggressions are associated with high neuroticism.

The purpose of the paper is the investigation of interrelation between blood serum levels of thyroid hormones and catecholamine, neuroticism, physical aggression in men with high and middle neuroticism levels.

Materials and Methods. The study involved 32 young men aged 18 to 22 years. Neuroticism and physical aggression were estimated using Eysenck Personality Inventory and Buss-Durkee Hostility Inventory, respectively. Physical aggression was assessed in a percentage of the maximum level. The level of neuroticism was estimated in points. After processing the answers to Eysenck Personality Inventory, we determined the level of neuroticism in each participant in the study. According to the results ob-

tained, we divided the general group into three subgroups depending on the neuroticism level (low level of neuroticism – less than 7 points, middle level of neuroticism – 8–13 points, high level of neuroticism – more than 14 points).

Hormone levels in blood serum were determined by Testosterone, Estradiol, Cortisol ELISA kits (Italy), Norepinephrine and Epinephrine ELISA kits (China).

Statistical analysis of the results was carried out by methods of nonparametric statistics using the package “Statistica 6.0”. Mann-Whitney test was used to compare groups in pairs. Correlation analysis according to Spearman was used to reveal the relationship between different variables of the same group.

Results and Discussion. In total group of participants moderate positive correlations between neuroticism and T_4 ($r=+0.49$, $p=0.029$), between neuroticism and T_3 ($r=+0.44$, $p=0.0506$), negative correlation between T_4 and norepinephrine ($r=-0.38$, $p=0.032$) were revealed.

In men with high neuroticism level the significant positive correlations between neuroticism and T_4 ($r=+0.78$, $p=0.0075$), between neuroticism and physical aggression ($r=+0.69$, $p=0.041$) were found.

In men with middle neuroticism level only the significant negative correlation between T_3 and epinephrine ($r=-0.78$, $p=0.0075$) was observed.

No significant differences in T_3 , T_4 , norepinephrine, epinephrine levels between individuals with high

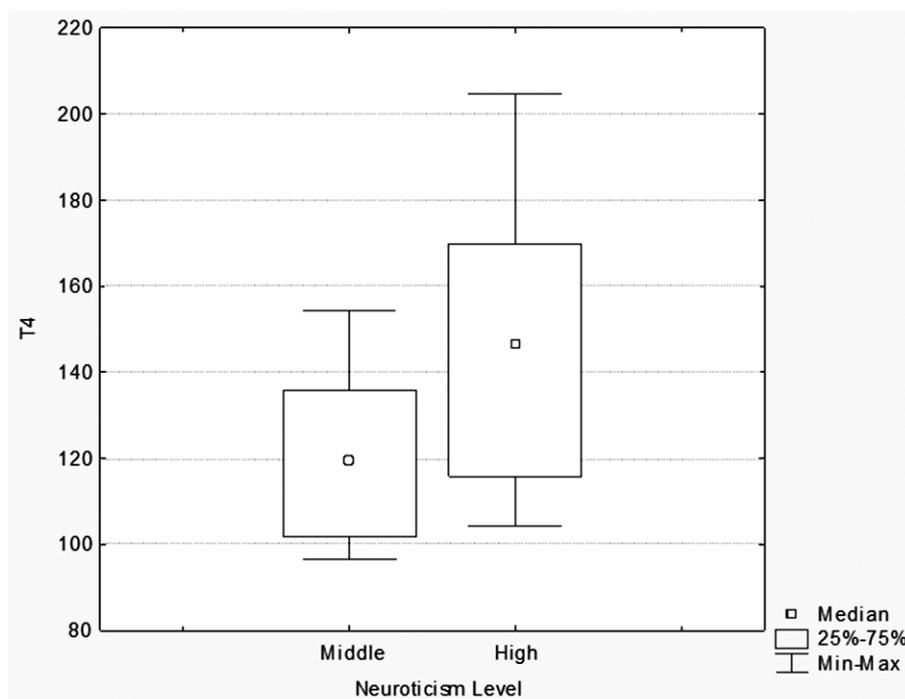


Figure 1. T_4 (nmol/L) level in blood serum of young men with high and middle neuroticism levels (Me [25%; 75%], min and max; $p=0.079$)

and middle neuroticism levels were found, although difference in T_4 level was almost significant ($p=0.079$). It was higher in men with high neuroticism than in individuals with middle neuroticism (**Figure 1**).

Obtained results indicate the involving thyroid hormones in such personality trait formation as neuroticism.

The absence of correlation between thyroid hormones and neuroticism in individuals with middle neuroticism level is possible due to the prevalence of different hormones or mediators in neuroticism development in men with high and middle neuroticism. It is supported by existence of significant positive correlation between blood serum cortisol content and neuroticism in men with high neuroticism level and strong positive correlation between blood serum estradiol content and neuroticism in men with middle neuroticism level [9].

The existence of negative correlations between T_4 and norepinephrine in total group of participants, between T_3 and epinephrine in men with middle neuroticism level may be explained by influence of thyroid

hormones on beta-adrenergic signaling system [10] and by inverse correlation between the density of adrenoreceptors and catecholamine levels [11].

Conclusions

1. Thyroid hormones are involved in the formation of such personality trait as neuroticism, in particular, in the formation of a high level of neuroticism, which is confirmed by the existence of a reliable positive correlation between thyroid hormones and neuroticism in total group and in men with high neuroticism level.
2. The absence of interrelation between thyroid hormone levels and neuroticism in men with middle level of neuroticism together with published data about an existence of correlation between cortisol and neuroticism in persons with high neuroticism and between estradiol and neuroticism in individuals with middle neuroticism indicates the predominance of different hormones in neuroticism development in men with high and middle neuroticism levels.

Prospects. The research of interrelation between blood serum levels of thyroid hormones, catecholamine, neuroticism and physical aggression in women with different neuroticism levels.

References

1. Briley M, Moret C. Improvement of social adaptation in depression with serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2010; 6: 647-55. DOI: 10.2147/NDT.S13171.
2. van der Vegt BJ, Lieuwes N, Cremers TI, de Boer SF, Koolhaas JM. Cerebrospinal fluid monoamine and metabolite concentrations and aggression in rats. *Horm Behav.* 2003; 44 (3): 199-208.
3. Oquendo MA, Mann JJ. The biology of impulsivity and suicidality. *Psychiatr Clin North Am.* 2000; 23 (1): 11-25.
4. Bauer M, London ED, Silverman DH, Rasgon N, Kirchheiner J, Whybrow PC. Thyroid, brain and mood modulation in affective disorder: insights from molecular research and functional brain imaging. *Pharmacopsychiatry.* 2003; 36 (Suppl 3): S215-21. DOI: 10.1055/s-2003-45133.
5. Evrensel A, Ünsalver BÖ, Özşahin A. The Relationship between Aggression and Serum Thyroid Hormone Level in Individuals Diagnosed with Antisocial Personality Disorder. *Noro Psikiyatrs Ars.* 2016; 53 (2): 120-5. doi: 10.5152/npa.2015.9895.
6. Sinai C, Hirvikoski T, Nordström AL, Nordström P, Nilsson Å, Wilczek A, Åsberg M, Jokinen J. Thyroid hormones and adult interpersonal violence among women with borderline personality disorder. *Psychiatry Res.* 2015; 227 (2-3): 253-7. DOI: 10.1016/j.psychres.2015.03.025.
7. Gauthier KJ, Furr RM, Mathias CW, Marsh-Richard DM, Dougherty DM. Differentiating impulsive and premeditated aggression: self and informant perspectives among adolescents with personality pathology. *J Pers Disord.* 2009; 23 (1): 76-84. DOI: 10.1521/pedi.2009.23.1.76.
8. Stanford MS, Houston RJ, Villemarette-Pittman NR, Greve KW. Premeditated aggression: Clinical assessment and cognitive psychophysiology. *Personality and Individual Differences.* 2003; 34 (5): 773-81. doi: 10.1016/S0191-8869(02)00070-3.
9. Popova LD, Vasylyeva IM, Nakonechnaya OA. Populational differences in hormone levels of adrenal and sex glands in blood serum and their interrelation with neuroticism and physical aggression. *VIII LVIV - Lublin Conference of experimental and clinical biochemistry.* 18-20 september 2017: 86.
10. Novotny J, Bourová L, Málková O, Svoboda P, Kolář F. G proteins, beta-adrenoreceptors and beta-adrenergic responsiveness in immature and adult rat ventricular myocardium: influence of neonatal hypo- and hyperthyroidism. *J Mol Cell Cardiol.* 1999; 31 (4): 761-72. DOI:10.1006/jmcc.1998.0913.
11. Gross G, Lues I. Thyroid-dependent alterations of myocardial adrenoceptors and adrenoceptor-mediated responses in the rat. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol.* 1985; 329 (4): 427-39.

УДК 577.175.44:577.175.52:159.922-055.1

ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК МІЖ ТИРЕОЇДНИМИ ГОРМОНАМИ ТА КАТЕХОЛАМІНАМИ, НЕЙРОТИЗМОМ ТА ФІЗИЧНОЮ АГРЕСІЄЮ У ЧОЛОВІКІВ З ВИСОКИМ ТА СЕРЕДНІМ РІВНЯМИ НЕЙРОТИЗМУ

Попова Л. Д., Васильєва І. М., Наконечна О. А.

Резюме. У молодих чоловіків з високим та середнім рівнями нейротизму було досліджено взаємозв'язок між тиреоїдними гормонами та катехоламінами, нейротизмом і фізичною агресією. У загальній групі чоловіків було виявлено позитивні зв'язки між нейротизмом та T_4 , нейротизмом та T_3 та негативний кореляційний зв'язок між T_4 та норепінефрином. У чоловіків з високим рівнем нейротизму виявлено позитивні зв'язки між нейротизмом та T_4 , нейротизмом та фізичною агресією. У чоловіків із середнім рівнем нейротизму виявлено тільки негативний зв'язок між T_3 та епінефрином. Результати роботи свідчать про залучення тиреоїдних гормонів до розвитку нейротизму, зокрема у чоловіків з високим рівнем нейротизму, та про переважання різних гормонів при формуванні середнього та високого рівнів нейротизму.

Ключові слова: тиреоїдині гормони, катехоламіни, нейротизм, фізична агресія, чоловіки.

УДК 577.175.44:577.175.52:159.922-055.1

ВЗАИМОСВЯЗЬ МЕЖДУ ТИРЕОИДНЫМИ ГОРМОНАМИ И КАТЕХОЛАМИНАМИ, НЕЙРОТИЗМОМ И ФИЗИЧЕСКОЙ АГРЕССИЕЙ У МУЖЧИН С ВЫСОКИМ И СРЕДНИМ УРОВНЯМИ НЕЙРОТИЗМА

Попова Л. Д., Васильева И. М., Наконечная О. А.

Резюме. У молодых людей с высоким и средним уровнями нейротизма была исследована взаимосвязь между тиреоидными гормонами и катехоламинами, нейротизмом и физической агрессией. В общей группе мужчин были обнаружены положительные корреляционные связи между нейротизмом и T_4 , нейротизмом и T_3 и отрицательная корреляция между T_4 и норэпинефрином. У мужчин с высоким уровнем нейротизма были выявлены положительные корреляционные связи между нейротизмом и T_4 , нейротизмом и физической агрессией. У мужчин со средним уровнем нейротизма обнаружена отрицательная корреляционная связь между T_4 и эпинефрином. Результаты работы свидетельствуют о вовлечении тиреоидных гормонов в формирование нейротизма, в частности у мужчин с высоким уровнем нейротизма, а также о преобладании разных гормонов в формировании среднего и высокого уровней нейротизма.

Ключевые слова: тиреоидные гормоны, катехоламины, нейротизм, физическая агрессия мужчины.

Стаття надійшла 29.09.2017 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs02.05.104

УДК 616.1-091-092:616.12-008.331.1]-053.8

Радомская Т. Ю., Саливон-Гончаренко А. А., Качан И. С., Пахомова С. П.

СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ У МОЛОДЫХ ЛИЦ С ПОВЫШЕННЫМ ПУЛЬСОВЫМ АРТЕРИАЛЬНЫМ ДАВЛЕНИЕМ

Запорожский государственный медицинский университет, Университетская клиника

anastasy82@gmail.com

В данном исследовании приняли участие 60 молодых пациента, которые обратились в диагностический центр Университетской клиники для определения состояния здоровья сердечнососудистой системы. Средний возраст обследуемых составил 20 ± 3 года, из них мужчин было 40 человек, женщин – 20. На момент осмотра все лица имели минимальную клиническую симптоматику и не получали специфическую терапию. При проведении суточного мониторирования артериального давления у 35 участников (58%) было зарегистрировано повышенное среднесуточное пульсовое артериальное давление (≥ 53 мм.рт.ст). При дальнейшем обследовании этих пациентов (эхокардиография, доплерография сосудов шеи, суточное мониторирование ЭКГ) обнаружены синдром стойкой синусовой тахикардии более 10 часов в сутки (60%), структурные изменения миокарда и клапанного аппарата (57%) и наличие стойкой изолированной систолической АГ (40%). Таким образом, выявление повышенного уровня пульсового артериального давления у лиц молодого возраста позволяет своевременно диагностировать структурно-функциональные нарушения со стороны сердечнососудистой системы и разработать программы профилактики кардиоваскулярных заболеваний.

Ключевые слова: пульсовое артериальное давление, лица молодого возраста.

Связь работы с научными программами, планами, темами. Данная работа является фрагментом НИР «Диагностика, лечение и профилактика коморбидной патологии внутренних органов в условиях промышленного региона», № гос. регистрации 0115U001765.

Введение. Сердечнососудистые заболевания являются основной причиной смертности и инвалидности населения в большинстве стран мира. Ожидается, что до 2030 года более 23 млн лиц умрет от этих болезней. В Украине одно из лидирующих мест в структуре кардиоваскулярной патологии взрослого населения занимает артериальная гипертензия (АГ) (41%). При этом распростра-

ненность АГ среди населения за период 1991–2013 гг. выросла в 3,6 раза. Особенно тревожит тот факт, что болезни системы кровообращения, в том числе и АГ, лидируют в структуре первичной инвалидности взрослого населения Украины и его смертности [7, 9].

В настоящее время стремительно развиваются и усовершенствуются методы диагностики и лечения АГ. Одним из довольно простых, но информативных параметров диагностики является пульсовое артериальное давление (ПАД), которое представляет собой разницу между систолической и диастолической его величинами [3, 8]. Роль повышенного ПАД при оценке риска заболевания сердечнососудистой системы в настоящее время получает все большее внимание. Несколько крупных исследований, а также анализ ранее опубликованных литературных данных, убедительно показал, что чем больше значение ПАД, тем выше уровень смертности у пациентов, как с нормальным артериальным давлением (АД), так и с АГ [7, 10, 11].

Патофизиологические механизмы, лежащие в основе связи между ПАД и сердечнососудистыми заболеваниями, до конца еще не выяснены. Исследователями ранее высказывались предположение, что высокий уровень ПАД отражает степень жесткости артериального русла, независимо от того, вызван ли он повышением систолического или же понижением диастолического АД [2, 7].

Вышеупомянутые наблюдения были описаны для пожилых людей с явно выраженными атеросклеротическими изменениями сосудов и высокими уровнями ПАД. Единичные исследования описывают особенности ПАД у детей [5] и молодых женщин [1]. Играет ли пульсовая компонента АД значительную самостоятельную роль в развитии сердечнососудистых повреждений пациентов молодого возраста, в настоящее время изучено недостаточно.

Цель данного исследования - оценить функциональное состояние и структурные особенности сердечнососудистой системы у молодых лиц с повышенным ПАД.

Объект и методы исследования. Работа проводилась на базе диагностического центра «Здоровье» Учебно-научного медицинского центра «Университетская клиника» Запорожского государственного медицинского университета. Было обследовано 60 молодых пациента, которые обратились в диагностический центр для определения состояния здоровья сердечнососудистой системы. Средний возраст обследуемых составил 20 ± 3 года, из них мужчин было 40 человек, женщин – 20. На момент осмотра все лица имели минимальную клиническую симптоматику и не получали специфическую терапию.

Всем участникам было проведено суточное мониторирование АД (СМАД) с оценкой среднего ПАД (аппарат АВРМ-04, Meditech, Венгрия). Лицам, у которых определялось несомненно повышенное ПАД (≥ 53 мм.рт.ст) проводились дополнительные методы исследования: эхокардиография и доплерография сосудов шеи с определением толщины интима-медиального комплекса общих сонных артерий (аппарат для ультразвуковой диагностики MyLab 50, Esaote, Италия), суточное мониторирование электрокардиограммы (ЭКГ) (Кардиосенс К, ХАИ МЕДИКА, Украина) и лабораторное определение липидного профиля крови с исследованием уровня общего холестерина, липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), триглицеридов (ТГ).

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.

Статистическая обработка результатов проводилась с помощью компьютерной программы «Statistica 6.1» (StatSoftIns, США). Количественные данные представлены в виде средних арифметических значений и стандартных отклонений ($M \pm SD$). Качественные переменные представлены в виде абсолютного количества и процентов. Достоверным считался уровень значимости $p < 0,05$.

Результаты исследований и их обсуждение.

Из общего числа обследуемых, согласно данным СМАД, повышенное среднесуточное ПАД (≥ 53 мм.рт.ст) было выявлено у 35 участников. Из них наличие стойкой АГ было верифицировано у 14 (40%) лиц. Гемодинамический вариант гипертензии во всех случаях - изолированный систолический.

Проведение дополнительных методов обследования лиц с повышенным среднесуточным ПАД показали следующее:

- по данным эхокардиографии у 11 (31%) участников диагностирован пролапс митрального клапана I степени, у 9 (26%) – наличие дополнительной хорды в полости левого желудочка;
- по данным доплерография сосудов шеи утолщение интима-медиального комплекса общих сонных артерий ($\geq 0,9$ мм) выявлено у 4 (11%) пациентов, атеросклеротические бляшки не визуализировались;
- при проведении суточного мониторирования ЭКГ у 21 (60%) участника определен синдром синусовой тахикардии со средней ЧСС более 90 ударов в минуту продолжительностью более 10 часов в сутки;
- по результатам лабораторного исследования липидного профиля повышенный уровень общего холестерина в обследуемой группе не выявлен, повышение ЛПНП и ТГ регистрировалось у 5 (14%) и 1 (3%) пациентов соответственно, ЛПВП оказались снижены у 3 (9%) обследуемых.

Ранее нами исследовались особенности АГ у мужчин призывного возраста [4]. По данным СМАД у пациентов с диагнозом гипертоническая болезнь I ст. ПАД за сутки составило $66,7 \pm 5,2$ мм рт. ст., а при вегетососудистой дистонии – $52,5 \pm 1,5$ мм рт. ст., в активный и пассивный периоды эта направленность сохранялась. В обеих подгруппах обращает внимание раннее наступление сдвига в липидном спектре крови: повышение общего холестерина более 5,0 ммоль/л отмечено у 10 пациентов, снижение ЛПВП менее 1,0 ммоль/л у 15 пациентов. Тогда как в данной работе похожих изменений в липидном профиле обследуемых лиц выявлено не было.

При изучении ПАД у мужчин от 31 до 45 лет, Б.Н. Ораева и соавторы (2015) подтвердили диагностическую значимость повышенного ПАД для выявления ранее не верифицированной АГ с наличием гипертрофии миокарда левого желудочка и атеросклеротическим поражением сосудов. У наших пациентов классических признаков поражения органов-мишеней при АГ выявлено не было. Хотя имеющиеся структурные изменения сердца и сосудов при отсутствии соответствующих профилактических мер, могут способствовать ремоделированию органов в дальнейшем.

У всех пациентов со стойкой АГ была исключена вторичная АГ на основании проведенных исследований согласно действующих стандартов диагностики [9]. После консультации кардиолога верифицирован диагноз гипертонической болезни I стадии и разработаны индивидуальные схемы лечения и профилактики заболевания. У лиц с высоким ПАД без стойкой АГ были детализированы факторы риска развития гипертензии и сформированы индивидуальные программы профилактики заболевания.

Выводы и перспективы дальнейших исследований. В результате проведенных исследований установлено, что у 58% молодых лиц без значимой клинической симптоматики по данным СМАД зарегистрировано повышенное среднесуточное ПАД.

Среди структурно-функциональных особенностей у таких пациентов выявлены синдром стойкой синусовой тахикардии более 10 часов в сутки (60%), структурные изменения миокарда и клапан-

ного аппарата (57%) и наличие стойкой изолированной систолической АГ (40%).

Выявление повышенного уровня ПАД у лиц молодого возраста позволяет своевременно диагностировать структурно-функциональные нарушения со стороны сердечнососудистой системы и разработать программы профилактики кардиоваскулярных заболеваний, что и станет перспективой данного исследования.

References

1. Bogdulina EN, Tsygankova OV, Bondareva ZG, i dr. Diagnosticheskaya znachimost sutochnogo monitorirovaniya arterialnogo davleniya u molodykh zhenshchin (do 40 let) s arterialnoy gipertoniey. *Fundamentalnye issledovaniya*. 2015; 1 (10): 2009-14. [Russian].
2. Dzizinskiy AA, Protasov KV, Fedorishina OV. Dinamika pulsovogo davleniya na fone lecheniya amlodipinom i karvedilolom u bolnykh arterialnoy gipertoniey. *Lechashchiy vrach*. 2008; 6: 20-2. [Russian].
3. Krasnov LA, Oleynik VP. Sutochnoe monitorirovanie AD. *Tekhnicheskie sredstva elektronnoy i kompyuternoy diagnostiki v meditsine*. Uchebnoe posobie. Kharkov: «KhAI», 2014. 84 s. [Russian].
4. Krivenko VI, Pakhomova SP, Grinenko TYu, et al. Osobennosti arterialnoy gipertenzii u muzhchin prizyvnoy vozrasta. *Meditsina neotlozhnykh sostoyaniy*. 2013; 2 (49): 95-6. [Russian].
5. Nechitaylo YuM, Kovtyuk NI, Nechitaylo DYu. Arterialnaya gipertenziya i pulsovoe davlenie u detey shkolnogo vozrasta. *Zaporozhskiy meditsinskiy zhurnal*. 2017; 4: 395-9. [Russian].
6. Oraeva BN, Ataev OG, Korotenko TI. Pulsovoe davlenie kak prediktor formirovaniya gipertenzii. *Nauchnyy rezultat*. 2015; 3: 50-54. [Russian].
7. Radchenko HD, Sirenko YuM. Pulsovyi arterialnyi tysk ta indeks zhorstkosti aorty: vplyv na prohnoz u patsiyentiv z arterialnoy hipertenzii, yakі proyshly likuvannya u spetsializovanomu viddilenni (rezultati 5-richnoho retrospektyvnoho sposterezheniya). *Arterialnaya hipertenzyya*. 2009; 2 (4): 62-8. [Ukrainian].
8. Khursa RV. Pulsovyi tysk krovi: rol u hemodynamitsi ta prykladni mozhyvosti u funktsionalniy diahnozytsi. *Arterialna hipertenziya*. 2014; 5 (37): 21-8. [Ukrainian].
9. European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *Journal of Hypertension*. 2013; 1053 (21): 1011.
10. Franklin SS, Khan SA, Wong ND, Larson MG, Levy D. Is pulse pressure useful in predicting risk of coronary heart disease? The Framingham Heart Study. *Circulation*. 2009; 463: 354-60. PMID: 10421594.
11. Weiss A, Boaz M, Beloosecky Y, Kornowski R, Grossman E. Pulse pressure predicts mortality in elderly patients. *J Gen Intern Med*. 2009; 24 (8): 893-6. PMID: PMC2710466. doi: 10.1007/s11606-009-1008-7.

УДК 616.1-091-092:616.12-008.331.1]-053.8

СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНІ ОСОБЛИВОСТІ СЕРЦЕВО-СУДИННОЇ СИСТЕМИ У МОЛОДИХ ОСІБ З ПІДВИЩЕНИМ ПУЛЬСОВИМ АРТЕРІАЛЬНИМ ТИСКОМ

Радомська Т. Ю., Салівон-Гончаренко А. А., Качан І. С., Пахомова С. П.

Резюме. У цьому дослідженні взяли участь 60 молодих пацієнтів, які звернулися в діагностичний центр Університетської клініки для визначення стану здоров'я серцево-судинної системи. Середній вік обстежуваних склав 20±3 року, з них чоловіків було 40 осіб, жінок - 20. На момент огляду усі особи мали мінімальну клінічну симптоматику і не отримували специфічну терапію. При проведенні добового моніторингу артеріального тиску у 35 учасників (58%) було зареєстровано підвищений середньодобовий пульсовий артеріальний тиск (≥53 мм.рт.ст). При подальшому обстеженні цих пацієнтів (ехокардіографія, доплерографія судин шиї, добуве моніторування ЕКГ) виявлені синдром стійкої синусової тахикардії більше 10 годин на добу (60%), структурні зміни міокарду і клапанного апарату (57%) і наявність стійкої ізольованої систолічної АГ (40%). Таким чином, виявлення підвищеного рівня пульсового артеріального тиску у осіб молодого віку дозволяє своєчасно діагностувати структурно-функціональні порушення з боку серцево-судинної системи і розробити програми профілактики кардіоваскулярних захворювань.

Ключові слова: пульсовий артеріальний тиск, особи молодого віку.

UDC 616.1-091-092:616.12-008.331.1]-053.8

**Structural and Functional Peculiarities of the Cardiovascular System
in Young People with High Pulse Arterial Pressure**

Radomska T., Salivon-Goncharenko A., Kachan I., Pakhomova S.

Abstract. 60 young patients of the University Clinic's diagnostic center participated in the research. They would like to examine their cardiovascular system's condition. The average age of the patients (40 men and 20 women) was 20 ± 3 years. During examination process all persons possessed minimal clinical symptoms and received no specific therapy. All participants underwent 24-hour blood pressure monitoring (ABM) with an assessment of mean pulse blood pressure (PAD). Individuals with undoubtedly increased PAD (≥ 53 mmHg) underwent additional research: echocardiography and dopplerography of the neck vessels with determination of the thickness of the intima-medial complex of common carotid arteries, daily electrocardiogram monitoring (ECG).

Among the total number of participants, according to SMAD, an increased average daily PAD was detected in 35 patients. The presence of persistent arterial hypertension (AH) was verified in 14 (40%) individuals among them. The hemodynamic hypertension in all cases was isolated systolic.

Additional examination methods of patients with an increased mean daily PAD showed the following: according to echocardiography data, in 11 (31%) participants, mitral valve prolapse of I degree was diagnosed; in 9 (26%), there was an additional chord in the left ventricular cavity. After dopplerography of the neck vessels, a thickening of the intima – medial complex of common carotid arteries (≥ 0.9 mm) was detected in 4 (11%) patients, atherosclerotic plaques were not visualized. During daily monitoring of ECG, 21 (60%) participants defined sinus tachycardia syndrome with an average heart rate of more than 90 beats per minute for more than 10 hours a day.

In all patients with an AH rack, secondary AH was excluded on the basis of the studies performed according to the current diagnostic standards. After consulting a cardiologist, the diagnosis of hypertension of stage I was verified and individual treatment and prevention schemes for the disease were developed. In patients with high PAD without persistent hypertension, the risk factors for the development of hypertension were detailed and individual prevention programs were developed.

Thus, an increased mean daily PAD was registered in 58% of young people without significant clinical symptoms according to SMAD. Among the structural and functional features of such patients, the syndrome of persistent sinus tachycardia was detected more than 10 hours a day (60%), structural changes in the myocardium and valvular apparatus (57%), and the presence of stable isolated systolic hypertension (40%). The detection of an increased PAD level in young people allows timely diagnosis of structural and functional disorders from the cardiovascular system and developing programs for the prevention of cardiovascular diseases.

Keywords: pulsatile arterial pressure, young people.

Стаття надійшла 19.09.2017 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs02.05.108

УДК 616.12–008.331.1-06: 616.379–008.64–056.7 008.9.

Сулаєва О. М.¹, Гончаров С. В.², Ларін О. С.¹,
Дігтяр Н. І.³, Герасименко Н. Д.³

ЗВ'ЯЗОК ПОЛІМОРФІЗМУ IL-6 -174G>C З ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ

¹Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, Київ

²Інститут фізіології ім. О. О. Богомольця, Київ

³ВДНЗ України «Українська медична стоматологічна академія», Полтава

oksana.sulaieva@gmail.com

В роботі проведено аналіз взаємозв'язку IL-6 -174G>C поліморфізму з розвитком цукрового діабету 2 типу (ЦД2) та його клініко-лабораторними проявами. До дослідження були залучені 120 хворих на ЦД2 типу та 66 пацієнтів, які не страждали на ЦД2. В роботі виявлено зв'язок поліморфізму IL-6 -174G>C з розвитком ЦД2: показано, що GG генотип у сайті IL-6 -174G>C був асоційований з зростанням ризику розвитку ЦД2 (OR=2,52; 95% CI 1,24-5,13; P=0,011). Порівняння лабораторних показників, що відбивають особливості регуляції метаболізму вуглеводів та ліпідів виявили, що генотип GG асоційований з виразністю гіперглікемії та гіперінсулінемії (P=0,025), а також більш високими рівнями тригліцеридів (P=0,046) та загального холестерину (P=0,0326). Проте не було встановлено взаємозв'язку поліморфізму IL-6 -174G>C з розвитком таких ускладнень СД2, як полінейропатія, ретинопатія, нефропатія, синдром діабетичної стопи тощо.

Ключові слова: цукровий діабет, генетичні детермінанти, інтерлейкін 6.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота виконана у рамках НДР «Патогенез молекулярно-генетичних порушень жирового та вуглеводного обміну за цукровий діабет 2 типу та оптимізація цукрознижуючої терапії», № держ. реєстрації 0116U003041.

Вступ. Ожиріння та цукровий діабет 2 типу асоційовані із значними метаболічними зрушеннями та розвитком запалення [4]. Останнє пов'язують в першу чергу з дисфункцією жирової тканини [9], зростанням в ній кількості M1 макрофагів, зміною спектру секреції адипокінів та гіперпродукцією прозапальних цитокінів [1]. Серед останніх важливу роль відіграє інтерлейкін 6 (IL-6) [7]. Численні дослідження довели роль цього цитокіну у патогенезі метаболічного синдрому та інсулінорезистентності [5, 6]. Із зростанням рівня IL-6 пов'язують розвиток

ЦД2 та його ускладнень [7]. Одним з факторів, що визначають гіперпродукцію IL-6, є поліморфізм в промоторі гену IL-6 – в сайті -174 з однонуклеотидною заміною G/C [8]. На сьогодні є роботи, що демонструють зв'язок поліморфізму гену IL-6 у сайті -174G>C з розвитком ЦД2 та деяких його ускладнень [2, 6]. Проте між іншим, даний вид поліморфізму пов'язують з розвитком ожиріння, коронарної патології, раку молочної залози тощо [7]. Крім того, результати генотипування IL-6 у поліморфному сайті -174G>C у різних виборках пацієнтів з цукровим діабетом суттєво варіюють за частотою різних генотипів та їх зв'язком з проявами ЦД2. У цьому контексті цікаво, чи є зв'язок поліморфізму IL-6 -174G>C специфічним для певних проявів хвороби.

Метою даної роботи став аналіз взаємозв'язку IL-6 -174G>C поліморфізму з розвитком різних фенотипів ЦД2.

Матеріал і методи дослідження. До дослідження були залучені 120 хворих на ЦД2 типу, які проходили обстеження та лікування в Українському науково-практичному центрі ендокринної хірургії. Середній вік хворих складав 54,69±0,57 років. Критерії включення: наявність ЦД2 за нормальних показників еритроцитів та гемоглобіну. Критерії виключення: пацієнти з ЦД1, хворі у стані термінальної органної недостатності, вірусом гепатиту, особи з гестаційним діабетом. Групу порівняння склали 66 пацієнтів, що проходили діагностичне обстеження або знаходилися на лікуванні у стаціонарі з приводу ендокринної патології, проте не страждали на ЦД2. Периферійну кров збирали в пробірки з EDTA і зберігали при -20°C до використання. Екстракцію геномної ДНК виконували з використанням QIAamp DNA Blood Mini Kit (QIAGEN, USA) відповідно до інструкцій виробника. Генотипування IL-6 для поліморфного сайту -174G>C (rs1800795) проводили з Real-Time PCR, використовуючи тест-системи TaqMan Mutation Detection

Таблиця 1 – Характеристика груп пацієнтів, залучених у дослідження

Показники	Група порівняння	Хворі на ЦД2	Значущість розбіжностей
Стать			
Жінки	34 (51,5%)	58 (48,3%)	
Чоловіки	32 (49,2%)	62 (51,7%)	
Концентрація глюкози (ммоль/л)	4,84±0,12	10,163±0,28	P<0,001
Систолічний артеріальний тиск	133,82±3,65	139,68±1,89	P = 0,0617
Діастолічний артеріальний тиск	80,79±1,70	83,74±0,97	P = 0,0562
ІМТ	24,23±0,48	29,41±0,39	P<0,001
ЛПВЩ (ммоль/л)	1,46±0,09	1,15±0,04	P<0,001
ЛПНЩ (ммоль/л)	3,01±0,16	3,15±0,12	P = 0,372
Тригліцериди (ммоль/л)	1,12±0,10	2,01±0,12	P<0,001
Загальний холестерин (ммоль/л)	4,41±0,19	5,27±0,15	P<0,001

Примітка: всі дані у таблиці представлені у форматі М±м. ЛПВЩ – ліпопротеїди високої щільності, ЛПНЩ – ліпопротеїди низької щільності.

Assays Thermo Fisher Scientific (США). Для співставлення генотипів з проявами хвороби оцінювали наявність ускладнень ЦД2 (периферійна полінейропатія, діабетична ретинопатія, діабетична нефропатія, синдром діабетичної стопи). Крім того, враховували показники артеріального тиску, наявність ознак атеросклерозу, ішемічної хвороби серця, ураження судин нижніх кінцівок, дані ліпідограми, рівні інсуліну та С-реактивного білку. Оцінку розбіжності частоти генотипів між групами проводили з використанням χ^2 тесту. Про зв'язок різних генотипів з клініко-лабораторними даними судили за даними відношення ризиків (OR) з урахуванням 95% довірчого інтервалу [3].

Усі досліді проводили у відповідності до Конвенції Ради Європи «Про захист прав людини і людської гідності в зв'язку з застосуванням досягнень біології та медицини: Конвенція про права людини та біомедицину (ETS № 164)» від 04.04.1997 р і Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації (2008 г.). Кожен пацієнт підписував інформовану згоду на участь у дослідженні.

Результати дослідження та її їх обговорення. Характеристика пацієнтів основної групи та групи порівняння представлені у **таблиці 1**. Групи не відрізнялися за гендерними характеристиками. В обох групах спостерігали підвищені показники

артеріального тиску. Проте в основній групі визначено більш високі показники індексу маси тіла, рівні холестерину та тригліцеридів (P<0,001). Аналіз поліморфізму гену IL-6 -174G>C, дані якого представлені у **таблиці 2**, показав його значущий зв'язок з ризиком розвитку ЦД2 $\chi^2=7,17$ (P = 0,0278).

Серед пацієнтів групи порівняння переважав генотип CG (41 пацієнт; 62,1%), варіант GG зустрічався у 15 хворих (22,7%), тоді як CC генотип було виявлено у 10 осіб (15,2%). На відміну від цього у хворих на ЦД2 було виявлено значно вищу частоту реєстрації гомозигот. При цьому генотип GG серед хворих на ЦД2 реєстрували майже в 2 рази частіше (39,2% проти 22,7% відповідно у основній групі та групі порівняння). Цей факт в принципі є закономірним, оскільки rs1800795-G-алель асоційований з більш високим рівнем ІЛ-6, а підвищення останнього напряму пов'язане з розвитком інсулінорезистентності та метаболічними зрушеннями. Закономірно, що GG генотип був асоційований з зростанням ризику розвитку ЦД2 (OR=2,52; 95% CI 1,24-5,13; P = 0,011).

Порівняння лабораторних показників, що відбивають особливості регуляції метаболізму вуглеводів та ліпідів виявили вельми цікаві факти. Так, у осіб з генотипом GG реєстрували більш високі значення глікозильованого гемоглобіну (P= 0,465) та препрандіальної глюкози (P=0,034), інсуліну (P=0,025), тригліцеридів (P=0,046) та загального холестерину (P=0,0326). Ці дані по суті відбивають роль поліморфізму гену інтерлейкіну 6 у розвитку гіперінсуліємії, та вірогідно резистентності до інсуліну. Проте серед пацієнтів, залучених у дослідження, не було встановлено взаємозв'язку поліморфізму IL-6 -174G>C з розвитком таких ускладнень СД2, як полінейропатія, ретинопатія, нефропатія, синдром діабетичної стопи тощо. Крім того, не було встановлено зв'язку генотипу за

Таблиця 2 – Порівняльна характеристика частоти генотипів у поліморфному сайті -174G>C

Генотипи	Група порівняння	Пацієнти з ЦД2
C;G	41 (62,1%)	50 (41,6%)
G;G	15 (22,7% СТ)	47 (39,2%)
C;C	10 (15,2%)	23 (19,2%)
	66	120
Chi-squared		7,168
Рівень значущості		P = 0,0278

IL-6 -174G>C з такими показниками як зайва вага чи ожиріння, наявність атеросклеротичного ураження судин та ішемічної хвороби.

Висновки. Отримані у дослідженні дані відбивають роль поліморфізму IL-6 -174G>C у розвитку цукрового діабету, що підтверджує дані інших досліджень. Виявлені у роботі зв'язки GG генотипу з метаболічними зрушеннями відповідають концепції ролі IL-6 у регуляції вуглеводного та ліпідного

обміну. Проте ми не виявили зв'язку IL-6 -174G>C поліморфізму з розвитком органоспецифічних ускладнень ЦД2.

Перспективи подальших досліджень: Подальше вивчення молекулярно-генетичних детермінант розвитку цукрового діабету 2 типу та його ускладнень дозволить розробити стратегію персоналізованої профілактики та корекції порушення метаболізму.

References

1. Bai Y, Sun Q. Macrophage recruitment in obese adipose tissue. *Obes Rev.* 2015; 16 (2): 127-36. DOI: 10.1111/obr.12242.
2. Banerjee M, Saxena M. Genetic polymorphisms of cytokine genes in type 2 diabetes mellitus. *World J Diabetes.* 2014; 5 (4): 493-504. DOI: 10.4239/wjd.v5.i4.493.
3. Diez DM, Barr CD, Cetinskaya-Rundel M. OpenIntro Statistics (3d edition). 2015. Available from: https://www.openintro.org/stat/textbook.php?stat_book=os.
4. Guzik TJ, Cosentino F. Epigenetics and Immunometabolism in Diabetes and Aging. *Antioxid Redox Signal.* 2017 Sep; 11. doi: 10.1089/ars.2017.7299.
5. Illig T, Bongardt F, Schöpfer A, Müller-Scholze S, Rathmann W, Koenig W, Thorand B, Vollmert C, Holle R, Kolb H, Herder C. Significant association of the interleukin-6 gene polymorphisms C-174G and A-598G with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004; 89 (10): 5053-8. DOI: 10.1210/jc.2004-0355.
6. Lu QK, Zhang JT, Zhao N Association of IL-6 Gene (-174 and -572 G/C) Polymorphisms with Proliferative Diabetic Retinopathy of Type 2 Diabetes in a Chinese Population. *Ophthalmic Res.* 2017; 58 (3): 162-7.
7. Malenica M, Šilar M, Dujic T, Bego T, Semiz S, Škrbo S, Prnjavorac B, Čaušević A. Importance of inflammatory markers and IL-6 for diagnosis and follow up of patients with type 2 diabetes mellitus. *Med Glas (Zenica).* 2017; 14 (2): 169-75. doi: 10.17392/920-17.
8. Nadeem A, Mumtaz S, Naveed AK, Aslam M, Siddiqui A, Lodhi GM, Ahmad T. Gene-gene, gene-environment, gene-nutrient interactions and single nucleotide polymorphisms of inflammatory cytokines. *World J Diabetes.* 2015; 6 (4): 642-7. doi: 10.4239/wjd.v6.i4.642.
9. Rasouli N. Adipose tissue hypoxia and insulin resistance. *J Investig Med.* 2016; 64 (4): 830-2. DOI: 10.1136/jim-2016-000106.

УДК 616.12–008.331.1-06: 616.379–008.64–056.7 008.9.

СВЯЗЬ ПОЛИМОРФИЗМА IL-6 -174G> C САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

Сулаева О. Н., Гончаров С. В., Ларин А. С.,

Дегтярь Н. И., Герасименко Н. Д.

Резюме. В работе проведен анализ взаимосвязи IL-6 -174G> C полиморфизма с развитием сахарного диабета 2 типа (СД2) и его клинико-лабораторными проявлениями. В исследование были вовлечены 120 больных СД2 и 66 пациентов, не страдавших СД2. В работе выявлена связь полиморфизма IL-6 -174G> C с развитием СД2: показано, что GG генотип в сайте IL-6 -174G> C был ассоциирован с увеличением риска развития СД2 (OR = 2,52; 95% CI 1, 24-5,13; P = 0,011). Сравнение лабораторных показателей, отражающих особенности регуляции метаболизма углеводов и липидов показало, что генотип GG ассоциирован с выраженностью гипергликемии и гиперинсулинемии (P = 0,025), а также более высокими уровнями триглицеридов (P = 0,046) и общего холестерина (P = 0,0326). Однако было установлено взаимосвязи полиморфизма IL-6 -174G> C с развитием таких осложнений СД2, как полинейропатия, ретинопатия, нефропатия, синдром диабетической стопы.

Ключевые слова: сахарный диабет, генетические детерминанты, интерлейкин 6.

UDC 616.12–008.331.1-06: 616.379–008.64–056.7 008.9.

Connection between IL-6 -174g> C Polymorphism and Type II Diabetes

Sulaieva O. M., Goncharov S. V., Larin O. S.,

Digitiar N. I., Gerasymenko N. D.

Abstract. It is widely recognized that obesity and type II diabetes are associated with meaningful metabolic alterations and low grade inflammation. The last one is due to increase of proinflammatory M1 macrophages in adipose tissues that is accompanied with secretion of the wide spectrum of proinflammatory cytokines and

adipocytes, leading to insulin resistance and metabolic syndrome development. One of the most influential factors is interleukin 6 (IL-6). The number of evidences proved the role of IL 6 in type II diabetes pathogenesis. IL-6 hyper production could be caused by single nucleotide polymorphism in IL gene promoter, known as -174G> C polymorphism. On the other hand, there are numerous data demonstrating the same polymorphism role in obesity, cancer, coronary artery diseases etc. Thus, it is important to examine whether -174G> C polymorphism demonstrate specific relations with T2D complications development, such as: diabetic polyneuropathy, retinopathy, nephropathy or diabetic food syndrome with ulcers.

The purpose of the study was to examine the relationship between IL-6 -174G> C polymorphism and T2D and its clinical and laboratory manifestations development. 120 patients with T2D and 66 non-diabetic patients were examined. Genomic DNA extraction was performed using QIAamp DNA Blood Mini Kit (QIAGEN, USA) with manufacturer guideline. *IL-6* genotyping for polymorphous site 174G>C (rs1800795) was conducted with Real-Time PCR, using test-systems TaqMan Mutation Detection Assays Thermo Fisher Scientific (USA). To compare the genotypes with T2D phenotypes we considered such complications of T2D as peripheral polyneuropathy, diabetic retinopathy, diabetic nephropathy, and diabetic foot syndrome. In addition, the indicators of cardiovascular risks including blood pressure, signs of atherosclerosis, coronary heart disease, and angioplasty of the lower extremities were concerned. In addition, lipidogram data, levels of insulin and C-reactive protein were taken into account when comparing data of patients with different genotypes. The frequency difference between genotypes was evaluated using χ^2 test. The connection between different genotypes and clinical and laboratory data was judged according to the ratio of risks (OR), taking into account the 95% confidence interval.

The relationship between IL-6-174G>C polymorphism and the development of T2D was revealed: the GG genotype at the IL-6-174G>C site was associated with an increased risk of T2D development (OR=2.52; 95% CI 1,24-5,13; P=0.011). Comparison of laboratory parameters reflecting the peculiarities of carbohydrate and lipid metabolism in T2D patients revealed that GG genotype is associated with hyperglycemia and hyperinsulinemia (P = 0.0125), as well as higher levels of triglycerides (P = 0.046) and total cholesterol (P = 0,0326). However, the relationship between the IL-6-174G>C polymorphism and such complications of T2D as polyneuropathy, retinopathy, nephropathy, diabetic foot syndrome development was not found.

In conclusion, research results suggest that homozygous carriers of pro-inflammatory 'G' allele of *IL6-174G>C* polymorphism may be more susceptible to Type II diabetes, supporting the relevance of inflammatory pathways, metabolic alterations and insulin resistance as well. However, specific links between IL-6-174G>C polymorphism and T2D complications were not found.

Keywords: diabetes mellitus, genetic determinants, interleukin 6.

Стаття надійшла 15.09.2017 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs02.05.112

УДК 616.018.72:616.441-006.6-037

Черненко О. В., Шаповал Н. О., Антонюк М. М.,
Огрисько Т. В., Сулаєва О. М.

ЗВ'ЯЗОК ТТГ І ТИРЕОЇДНИХ ГОРМОНІВ З РОЗВИТКОМ РАКУ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ

Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, Київ, Україна

oksana.sulaieva@gmail.com

В роботі проведено ретроспективний аналіз функціонального стану щитоподібної залози у 590 хворих на рак щитоподібної залози (РЩЗ) та 40 пацієнтів з фолікулярними аденомами з метою визначити інформативних критеріїв, асоційованих з злякисним пухлинним ростом. Оцінку функціонального стану ЩЗ проводили за концентрацією у сироватці крові тиротропного гормону (ТТГ), вільного тироксину (FT4) та вільного трийодтироніну (FT3). Показано, що у більшості пацієнтів з РЩЗ концентрація сироваткового ТТГ, FT3 і FT4 знаходиться у межах норми. В роботі не визначено взаємозв'язку між рівнем ТТГ та такими характеристиками пухлинного росту як розмір пухлини, екстраорганна інвазія, метастазування в лімфовузли. Проте ТТГ був пов'язаний зі статтю, наявністю супутнього аутоімунного тиреоїдиту і багатофокусним ростом пухлин.

Ключові слова: рак щитоподібної залози, тиротропний гормон.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота є фрагментом НДР «Дослідження прогностичних чинників пухлин щитоподібної залози», № держ. реєстрації 0113U006385.

Вступ. Рак щитоподібної залози (РЩЗ) є найбільш поширеною формою злякисних пухлин ендокринної системи, і захворюваність на дану патологію продовжує зростати [1, 7, 8]. Відповідно до рекомендацій Американської тиреоїдної асоціації, діагностика вузлових утворень щитоподібної залози потребує оцінки рівню тиротропного гормону (ТТГ), який вважається одним з найпотужніших стимуляторів проліферації фолікулярних клітин [1, 4]. Згідно з результатами деяких досліджень, високий рівень ТТГ пов'язаний з підвищенням ризику розвитку раку щитоподібної залози [8]. Також є дані, що підвищення рівня ТТГ асоційоване з прогресією пухлинного росту [2, 6]. З іншого боку, відповідно до фундаментальних принципів регуляції гіпоталамо-гіпофізарно-тиреоїдної системи, підвищення рівню ТТГ має спостерігатися при зниженні рівнів гормонів щитоподібної залози [5]. Проте у

наявній літературі немає доказів зв'язку гіпофункції ЩЗ з розвитком раку ЩЗ, що стимулює до інтегративної оцінки функціонування ЩЗ за умов РЩЗ.

Мета дослідження. Оцінити функціональний стан щитоподібної залози та визначити інформативні критерії, асоційовані з розвитком та прогресування раку щитоподібної залози.

Матеріал та методи дослідження. В роботі проведено ретроспективне дослідження показників функціонального стану щитоподібної залози та рівню ТТГ у 590 пацієнта з РЩЗ, які впродовж 2006-2016 рр. проходили діагностичне обстеження та лікування на базі Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів та тканин.

Усі досліді проводили у відповідності до Конвенції Ради Європи «Про захист прав людини і людської гідності в зв'язку з застосуванням досягнень біології та медицини: Конвенція про права людини та біомедицину (ETS № 164)» від 04.04.1997 р і Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації (2008 г.).

Критеріями включення були пацієнти від 20 років, та наявність РЩЗ з фолікулярних клітин, включаючи папілярний (ПР, n=549), фолікулярний (ФР, n=31), низько диференційований (НДР, n=9) та анапластичний рак (АР, n=1) щитоподібної залози. До групи порівняння увійшли 40 пацієнтів з доброякісними пухлинами ЩЗ (фолікулярна аденома, ФА). Окрім демографічних показників при аналізі даних враховували локалізацію та розмір пухлини, наявність аутоімунного тиреоїдиту (АІТ). Для визначення ролі гормонів у прогресії пухлинного росту проводили аналіз за такими параметрами, як багатофокусний ріст, наявність екстраорганної інвазії (EOI), метастазів у лімфатичні вузли та віддалені органи. Оцінку функціонального стану ЩЗ проводили за показниками рівнів сироваткового ТТГ, вільного тироксину (FT4) та вільного трийодтироніну (FT3). Рівні ТТГ, FT4 та FT3 визначалися електрохемілюмінесцентним методом (ECLIA) на автоматичному аналізаторі Cobas e411. Отримані дані були статистично оброблені у статистичному пакеті MedCalc.

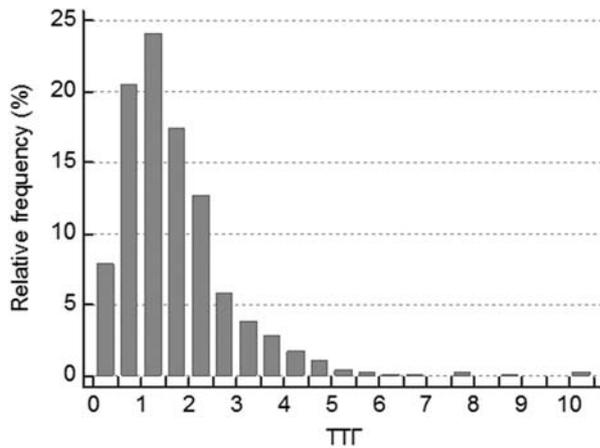


Рис. Характер розподілу концентрації ТТГ у пацієнтів з РЩЗ

Примітки: По осі абсцис – сироваткова концентрація ТТГ (мкМО/мл), по осі ординат – відносна частота реєстрації ознаки (у %)

Результати дослідження та їх обговорення.

Аналіз концентрації гормонів у пацієнтів з неоплазіями ЩЗ показав, що за відсутності значущих між групових розбіжностей рівнів FT3 і FT4, концентрація ТТГ був значущо вищою у пацієнтів з карциномами ЩЗ порівняно з хворими на ФА ($1,738 \pm 0,051$ і $1,28 \pm 0,14$ мкМО/мл відповідно; $P = 0,0222$). Проте серед пацієнтів з карциномами не було виявлено значущих розбіжностей рівнів гормонів залежно від гістологічного виду пухлини, віку та розміру пухлин.

Треба наголосити, що концентрація ТТГ у пацієнтів з доброякісними та злоякісними пухлинами була у межах норми (0,4-4,0 мкМО/мл). Більш того, що серед 590 хворих на РЩЗ було зареєстровано тільки 26 випадків (4,7%) з рівнем ТТГ вище норми. Це стимулювало до більше ретельно вивчення характеру розподілу показника ТТГ (рис.). Вияви-

лося, що хворих на РЩЗ більш ніж у 80% визначається рівень ТТГ нижчий за 2,5 мкМО/мл. Важливо зауважити, що для стимуляції онкогенезу важливим є не стільки рівень ТТГ, скільки кількість та чутливість рецепторів до ТТГ. Саме стимуляція рецепторів ТТГ забезпечує активацію каскаду, що стимулює проліферацію фолікулярних клітин [2]. Такі властивості, окрім ТТГ, мають певні типи анти-тіл до рецепторів ТТГ [3].

На наступному етапі роботи було проведено аналіз взаємозв'язку показника ТТГ з параметрами пухлинного росту (розмір неоплазій, ознаки інвазивності). При цьому, враховуючи різні властивості карцином, до даного аналізу були залучені тільки пацієнти з папілярним раком ЩЗ. Серед 549 пацієнтів з ПР не було визначено статистично значущого зв'язку ТТГ з ризиком розвитку метастазів та ЕОІ. Ризик метастазування був пов'язаний зі статтю ($P=0,0002$) – незважаючи на переважання ПР у жінок, частота реєстрації метастазів у них складала 14,5%, тоді як у чоловіків даний показник дорівнював 30,6%. Крім того, було зареєстровано наявність значущого зв'язку між рівнем ТТГ та наявністю супутнього АІТ ($p<0,0001$), а також між АІТ та жіночою статтю ($P<0,0001$). Проте ми не виявили статистично значущих відмінностей рівню ТТГ залежно від статі ($p=0,08$). При цьому не було встановлено зв'язку між наявністю тиреоїдиту та ознаками агресивного пухлинного росту. Хоча треба зауважити, що АІТ було визначено у 181 пацієнта з РЩЗ (33%), тоді як серед хворих на ФА наявність супутнього АІТ було визначено лише у 2 пацієнтів (5%). Отже асоціація АІТ та РЩЗ є не випадковою, і може свідчити про наявність певних патогенетичних зв'язків розвитку цих захворювань, що вірогідно пов'язане зі спільними імунологічними зрушеннями [3].

Таблиця 1 – Характеристики пухлинного росту в пацієнтів з різними рівнями ТТГ

Параметри	Концентрація ТТГ в сироватці крові (мкМО/мл)					n	
	До 0,4	0,4-1	1-2,5	2,5-4	Більш 4		
Багатофокусний ріст	Немає	25 (80,6%)	93 (79,5%)	220 (73,1%)	55 (74,3%)	14 (53,8%)	407 (74,1%)
	Є	6 (19,4%)	24 (20,5%)	81 (26,9%)	19 (25,7%)	12 (46,2%)*	142 (25,9%)
Метастази	Немає	26 (83,9%)	102 (87,2%)	236 (78,4%)	60 (81,1%)	22 (4,6%)	446 (81,2%)
	Є	5 (16,1%)	15 (12,8%)	65 (21,6%)	14 (18,9%)	4 (15,4%)	103 (18,8%)
ЕОІ	Немає	19 (61,3%)	88 (75,2%)	217 (72,1%)	51 (68,9%)	23 (88,5%)	398 (72,5%)
	Є	12 (38,7%)	29 (24,8%)	84 (27,9%)	23 (31,1%)	3 (11,5%)	151 (27,5%)
Тиреоїдит	Немає	27 (87,1%)	98 (83,8%)	202 (67,1%)	35 (47,3%)	6 (23,1%)	368 (67,0%)
	Є	4 (12,9%)	19 (16,2%)	99 (32,9%)	39 (52,7%)	20 (76,9%)	181 (33,0%)
Кількість хворих	31 (5,6%)	117 (21,3%)	301 (54,8%)	74 (13,5%)	26 (4,7%)	549	

Таблиця 2 – Рівні ТТГ, FT3 і FT4 у хворих на ПР залежно від наявності чи відсутності ознак агресивного пухлинного росту та супутніх процесів у ЩЗ

Характеристики	ТТГ	T4	T3
Метастази			
Немає	1,753±0,060	1,230±0,023	3,748±0,168
Є	1,692±0,095	1,516±0,027	3,789±0,269
ЕОІ			
Немає	1,783±0,066	1,312±0,095	3,692±0,171
Є	1,633±0,079	1,258±0,034	3,942±0,284
Багатофокусний ріст			
Немає	1,681±0,060	1,219±0,288	3,723±0,185
Є	1,915±0,103 P = 0,0491	1,488±0,221	3,844±0,210
Тиреоїдит			
Немає	1,44±0,045	1,333±0,088	3,833±0,169
Є	2,346±0,118** P < 0,0001	1,191±0,028	3,108±0,247 P < 0,0001

Виходячи з широкої варіабельності рівню ТТГ серед хворих на ПР, було проведено аналіз зв'язку різних варіантів рівню ТТГ з характеристиками

ураження ЩЗ (табл. 1). Паралельно було проведено оцінку рівня ТТГ і тиреоїдних гормонів залежно від наявності чи відсутності ознак агресивного пухлинного росту та супутніх процесів у ЩЗ (табл. 2).

Як видно з результатів, наведених у таблиці 2, рівні гормонів не мали статистично значущих відмін у пацієнтів з метастазами чи ЕОІ порівняно з пацієнтами без ознак агресивного пухлинного росту. Проте, було виявлено зв'язок ТТГ з багатофокусним ростом пухлин. Крім того виявлено значені відміни рівнів ТТГ і Т3 у хворих з супутнім АІТ. Між тим, розмір пухлини та метастазування папілярного раку ЩЗ не залежали від наявності аутоімунного тиреоїдиту (p=0,49 та p=0,12 відповідно).

Висновки. Концентрація сироваткового ТТГ, FT3 і FT4 у більшості пацієнтів з РЩЗ знаходиться у межах норми. В роботі не визначено взаємозв'язку між концентрацією ТТГ та такими характеристиками пухлинного росту, як розмір пухлини, екстраорганна інвазія, метастазування у лімфовузлах. Тим не менш, рівень ТТГ був пов'язаний зі статтю, наявністю аутоімунного тиреоїдиту та багатофокусним ростом пухлин.

Перспективи подальшого розвитку. Вивчення молекулярних механізмів прогресування РЩЗ та ролі сенситивності рецепторів до ТТГ дозволить оптимізувати прогнозування перебігу та лікування РЩЗ.

References

- Larin AS, Cherenko SM, Krushinskaya ZG, i dr. Sovremennye trendy optimizatsii diagnostiki raka shchitovidnoy zhelezy. *Klinichna endokrinologiya ta endokrinna khirurgiya*. 2017; 58 (2): 19-28. [Russian].
- Beirsack HJ, Grunwald F. *Thyroid cancer*. 2nd edition, Springer, 2005.
- Ehlers M, Schott M. Hashimoto's thyroiditis and papillary thyroid cancer: are they immunologically linked? *Trends Endocrinol Metab*. 2014; 25 (12): 656-64. DOI: 10.1016/j.tem.2014.09.001.
- Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, Pacini F, Randolph GW, Sawka AM, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2016; 26 (1): 1-133. DOI: 10.1089/thy.2015.0020.
- Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin*. 2011; 61: 69–90. doi: 10.3322/caac.20107.
- Lin JD, Hsueh C, Huang BY. Papillary thyroid carcinoma with different histological patterns. *Chang Gung Med J*. 2011; 34 (1): 23-34.
- McDougall RI. *Thyroid Cancer in Clinical Practice*. Springer, 2007.
- Nabhan F, Ringel MD. Thyroid nodules and cancer management guidelines: comparisons and controversies. *Endocr Relat Cancer*. 2017; 24 (2): R13-R26. DOI: 10.1530/ERC-16-0432.
- Zafón C, Obiols G, Mesa J. Preoperative TSH level and risk of thyroid cancer in patients with nodular thyroid disease: nodule size contribution. *Endocrinol Nutr*. 2015; 62 (1): 24-8. DOI: 10.1016/j.endonu.2014.06.002.

УДК 616.018.72:616.441-006.6-037

СВЯЗЬ ТТГ И ТИРЕОИДНЫХ ГОРМОНОВ С РАЗВИТИЕМ РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Черненко Е. В., Шаповал Н. А., Антонюк М. Н., Огрызько Т. В., Сулаева О. Н.

Резюме. В работе проведен ретроспективный анализ функционального состояния щитовидной железы у 590 больных раком щитовидной железы (РЩЖ) и 40 пациентов с фолликулярными аденомами для оценки информативности гормональных показателей, ассоциированных со злокачественным опухолевым

ростом. Оценку функционального состояния щитовидной железы проводили по данным о концентрации в сыворотке крови тиротропного гормона (ТТГ), свободного тироксина (fT4) и свободного трийодтиронина (fT3). Показано, что у большинства пациентов с РЩЖ концентрация сывороточного ТТГ, fT3 и fT4 была в пределах нормы. В работе не выявлена взаимосвязь между уровнем ТТГ и такими характеристиками опухолевого роста, как размер опухоли, экстраорганный инвазия, метастазирование в лимфоузлы. Однако ТТГ был связан с полом, наличием сопутствующего аутоиммунного тиреоидита и многофокусного роста опухолей.

Ключевые слова: рак щитовидной железы, тиротропный гормон.

UDC 616.018.72:616.441-006.6-037

TSH and Thyroid Hormones' Influence on Thyroid Cancer Development

Chernenko E. V., Shapoval N. A., Antonyuk M. N., Ogryzko T. V., Sulaieva O. N.

Abstract. Thyroid cancer (TC) is the most common type of endocrine malignancy. Moreover, spreading of this pathology still actively continues. According to the American Thyroid Association's recommendations, the diagnosis of thyroid nodal nodes requires assessment of thyroid stimulating hormone level (TSH), which is one of the most powerful stimulators for follicular cells proliferation. According to scientific data, high TSH level is associated with an increased risk of thyroid cancer developing. There is also evidence that an increase in TSH levels is associated with the progression of tumor growth. On the other hand, from the perspective of fundamental principles of hypothalamic-pituitary-thyroid axis regulation, an increased TSH level could be connected with a decrease in the thyroid hormones level. However, in the official literature sources there is no scientific justification of the thyroid hypofunction and TC development relation. Thus, the purpose of the study was to evaluate the functional state of the thyroid gland and determine the informative criteria associated with thyroid cancer development and progression.

A retrospective analysis of the thyroid's functional state in 590 patients with thyroid cancer and 40 patients with follicular adenomas was conducted to assess the informative value of the hormonal indices associated with malignant tumor growth. Evaluation of the functional state of the thyroid gland was carried out according to the serum levels of thyroid stimulating hormone, free thyroxine (fT4) and free triiodothyronine (fT3). The impact of such findings as gender, age, multifocality of growth, concurred Hashimoto's thyroiditis was considered.

It was found out that in most patients with thyroid cancer the serum TSH, FT3 and FT4 concentration was within the normal range. TSH, FT3 and FT4 levels were not dependent on histological type of tumor, age and tumor size. However, TSH was associated with sex, the presence of concomitant autoimmune thyroiditis and multifocal growth of tumors. No significant differences in thyroid hormones levels between patients with benign and malignant tumors had been found, however, TSH level was higher among patients with thyroid carcinoma ($P=0.022$). It should be noted, that among 590 patients with thyroid cancer, only 26 individuals (4.7%) had high TSH level (more than 4 mIU/ml). Moreover about 80% of patients with PTC demonstrated TSH level lower than 2.5 mIU/ml. Assessment of TSH and tumor invasiveness did not reveal a significant association of TSH with the risk of metastases and extrathyroid invasion. The risk of metastasis of papillary thyroid carcinoma was related to sex ($P = 0.0002$). In addition, there was a significant association between TSH level and the concurred Hashimoto's thyroiditis ($p < 0.0001$), as well as between Hashimoto thyroiditis and female ($P < 0.0001$). In addition, strong connection was found between TSH serum and multifocality of tumor growth ($P = 0,049$).

Thus, the relationship between TSH serum level and tumor growth characteristics, such as tumor size, extrathyroid invasion, metastasis to lymph nodes, was not revealed in the study. However, TSH was associated with sex, the presence of concurred autoimmune thyroiditis and multifocal growth of tumors.

Keywords: thyroid cancer, thyrostimulating hormone.

Стаття надійшла 17.09.2017 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs02.05.116

УДК 616.71:546.81:577.118:546.56:616-092.9

Білецька Е. М., Калінічева В. В.

ПОРІВНЯЛЬНА ОЦІНКА РІВНІВ ОСТЕОАСОЦІЙОВАНОГО МІКРОЕЛЕМЕНТУ МІДІ У КІСТКОВІЙ ТКАНИНІ ЗА УМОВ ВПЛИВУ СВИНЦЮ В МАКРО- ТА НАНОАКВАХЕЛАТНІЙ ФОРМІ НА ТВАРИН В ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИХ УМОВАХ

ДЗ «Дніпропетровська медична академія», Дніпро

enbelitska@ukr.net

Зростання захворюваності населення на хвороби кістково-м'язової системи на тлі зниження міцності скелета та при наявності все зростаючого техногенного навантаження на організм людини, ставить необхідність гігієнічного аналізу ролі остеоасоційованих мікроелементів, в т.ч. міді, у розвитку остеопатій у населення промислового міста.

У зв'язку з цим, метою дослідження є вивчення впливу ізольованої дії сполук свинцю в макро- та наноаквахелатній формі на вміст міді у кістковій тканині лабораторних тварин в умовах експерименту.

Ключові слова: свинець, мікроелементи, кісткова тканина.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота є фрагментом НДР «Гігієнічна діагностика формування екологозалежних мікроелементозів у населення промислового регіону та їх профілактика» № держ. реєстрації 0114U005582, шифр ІН.03.15

Вступ. Зростання захворюваності населення на хвороби кістково-м'язової системи на тлі зниження міцності скелета та при наявності все зростаючого техногенного навантаження на організм людини [5, 9], ставить необхідність гігієнічного аналізу ролі остеоасоційованих мікроелементів, в т.ч. міді, у розвитку остеопатій у населення промислового міста.

В організмі людини кісткова тканина має найбільші кумулятивні властивості по відношенню до багатьох ксенобіотиків, зокрема до групи важких

металів, серед яких свинець є лідером за ступенем спорідненості до кісткової тканини [1, 6, 8].

Есенціальні мікроелементи, а в т.ч. мідь, виконують важливу роль в кістковому ремоделюванні [7, 11]. Так, мідь є активатором кісткової мінералізації та бере участь у синтезі органічних речовин для кісткоутворення [3].

У зв'язку з цим, **метою дослідження** є вивчення впливу ізольованої дії сполук свинцю в макро- та наноаквахелатній формі на вміст міді у кістковій тканині лабораторних тварин в умовах експерименту.

Об'єкт і методи дослідження. Для проведення експериментальних досліджень було обрано щурів лінії Wistar. В експерименті використано методичні підходи, що відповідають сучасним міжнародним вимогам щодо проведення токсикологічних експериментів з використанням тварин відповідно до Європейської конвенції [10]. Тварини були розподілені на дві піддослідні та одну контрольну групи у випадковому порядку з формуванням однорідності за середньою масою. Доза ацетату свинцю (макроформа свинцю) близька до 1/30000 LD₅₀, відповідає 0,05 мг/кг маси тіла, вводили ізольовано (друга дослідна група) та цитрату свинцю (наноаквахелатна форма свинцю) - в дозі 0,05 мг/кг (третя дослідна група). Щурам контрольної групи (перша група) у ці ж строки вводили дистильовану воду. Для максимального наближення експерименту до природних умов обрано пероральний шлях введення згідно з методичними рекомендаціями з вивчення токсичності металів – за допомогою

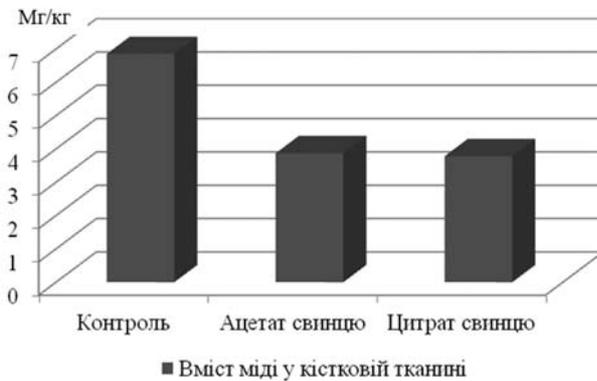


Рис. Вміст міді у кістковій тканині дослідних та контрольної груп тварин

внутрішньошлункового зонду [2]. Стегнову кістку препарували та виділяли за загальноприйнятими методиками [4].

Результати досліджень та їх обговорення.

Виявлено, що вміст міді у кістковій тканині нижчий за аналогічні дані контрольної групи тварин, за умов низькодозового впливу свинцю. Так, концентрація міді зменшилась на 43,5% ($p < 0,001$) та становила $3,87 \pm 0,28$ мг/кг (рис.), порівняно з щурами контрольної групи, аналогічні показники якої відповідають $6,85 \pm 0,7$ мг/кг.

Отриманий ефект сприяє порушенню співвідношення Zn:Cu, за рахунок дефіциту міді, що, в свою чергу, впливає на концентрацію цинку, доведеного біоантагоніста свинцю. Отже, каскад порушень мінерального складу кісток здатний спричинити певні морфологічні зміни та розвиток остеопатій.

Серед тварин третьої групи вміст досліджуваного мікроелементу знизився на 44,8% ($p < 0,001$) та становив $3,78 \pm 0,15$ мг/кг, порівняно з кістковою тканиною щурів контрольної групи.

Порівняльна оцінка двох дослідних груп між собою, свідчить про відсутність достовірної різниці між впливом макро- та наноаквахелатною формою свинцю на вміст міді у кістковій тканині, тобто ацетат свинцю та цитрат свинцю майже в однаковій мірі сприяє зниженню вмісту міді у кістці у середньому на 44,2%.

Множинне порівняння дослідних груп з контрольною за критерієм Даннетта (Dunnett test) свідчить про достовірність різниці вмісту міді у кістковій тканині щурів, які отримували макроформу свинцю ($p < 0,001$) та наноаквахелатну його форму

($p < 0,001$) по відношенню до тварин контрольної групи.

Проведений дисперсійний аналіз ANOVA результатів дослідження вмісту міді у кістковій тканині тварин другої та третьої дослідних груп свідчить про відсутність достовірних відмінностей між показниками концентрації міді у кістці дослідних груп в цілому ($p > 0,05$). Результати аналізу підтверджуються і коефіцієнтом детермінації (R^2), який становить 0,006.

Нами проаналізована однорідність даних вмісту міді у кістковій тканині щурів дослідних та контрольної груп (Homogenous Groups), отримані результати свідчать, що між групами з різних підмножин $p < 0,05$, всередині підмножини $p > 0,05$ (за умов критичного значення для підмножини – $p < 0,05$), тобто друга і третя групи не відрізняються, між собою, але відрізняються від контролю (табл.).

Таблиця – Однорідність дослідних та контрольної груп за вмістом міді у кістковій тканині щурів

Група	Фактори впливу	Вміст міді, мг/кг	1	2
1	контроль	6,85		****
2	ацетату свинцю (макроформа свинцю)	3,87	****	
3	цитрату свинцю (наноаквахелатна форма свинцю)	3,78	****	

Примітка: Критичне значення для підмножини – $p < 0,05$.

Отже, результати проведеного нами аналізу свідчать про біоантагоністичні взаємовідносини між міддю та свинцем у кістковій тканині.

Підсумок. За умов ізольованого низькодозового впливу ацетату свинцю (макроформа свинцю) та цитрату свинцю (наноаквахелатна форма) вміст міді у кістковій тканині знижується на 43,5% ($p < 0,01$) та 44,8% ($p < 0,01$) відповідно порівняно з контролем, без достовірної різниці між собою. Отже, зниження міді, порушуючи співвідношення Zn:Cu, за рахунок значного дефіциту останньої, впливає на концентрацію цинку, який є доведеним біоантагоністом свинцю.

Перспективи подальших досліджень. В подальшому планується визначення й інших остеосоціюваних мікро- та мікроелементів у кістковій тканині, за умов впливу свинцю тварин, з подальшим аналізом результатів.

References

1. Biletska EM, Onul NM, Kalinicheva VV. Porivnyalna otsinka bioprotekturnoi diyi tsynku v makro- ta nanoakvaxelatnyh formi na osteotropnist svyntsyyu v eksperymentalnykh umovakh. *Zhurnal «Medychni perspektyvy»*. 2016; 21 (4): 123-9. [Ukrainian].
2. Elizarova ON, Zhidkova LV, Kochetkova TA. *Posobie po toksikologii dlya laborantov*. Moskva: Meditsina, 1974. 168 s. [Russian].

3. Lemesheva SA. *Khimicheskij sostav, svoystva kostnogo apatita i ego analogov: avtoref. dis. ... kand. chem. Nauk. Abstr. PhDr. (Chem.)*. Moskva; 2010. 20 s. [Russian].
4. Antonovich EA, Kagan YuS, Spynu EI. *Metodicheskie ukazaniya po gigenicheskoj otsenke novykh pestitsidov*. Ministerstvo zdravookhraneniya SSSR; VNII gigeny i toksikologii pestitsidov, polimerov i plasticheskikh mass. Kiev, 1988. [Russian].
5. Chen Zh, Salam MT, Karim R, Toledo-Corral CM, Watanabe RM, Xiang AH, Buchanan TA, Habre R, Bastain TM, Lurmann F, Taher M, Wilson JP, Trigo E, Gilliland FD. Living near a Freeway is Associated with Lower Bone Mineral Density among Mexican Americans. *Osteoporos Int*. 2015 Jun; 26 (6): 1713–21. doi: 10.1007/s00198-015-3051-z.
6. Allen LH. *Food Safety: Heavy Metals. Encyclopedia of Human Nutrition*. Third Edition. 2013. p. 331-6.
7. Sierpinska T, Konstantynowicz J, Orywal K, Golebiewska M, Szmitkowski M. Copper deficit as a potential pathogenic factor of reduced bone mineral density and severe tooth wear. *Osteoporosis International*. 2014; 25 (2): 447-54. DOI: 10.1007/s00198-013-2410-x.
8. Lu H, Yuan G, Yin Z, Dai S, Jia R, Xu J, Song X, Li L, Lv C. Effects of subchronic exposure to lead acetate and cadmium chloride on rat's bone: Ca and Pi contents, bone density, and histopathological evaluation. *Int J Clin Exp Pathol*. 2014; 7: 640-7.
9. Smith JT, Schneider AD, Katchko KM, Yun C, Hsu EL. Environmental Factors Impacting Bone-Relevant Chemokines. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2017; 8: 22. doi:10.3389/fendo.2017.00022.
10. *European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes*. Council of Europe. Strasburg, 1986. 53 p.
11. Chongwatpol P, Rendina-Ruedy E, Stoecker BJ. Implications of compromised zinc status on bone loss associated with chronic inflammation in C57BL/6 mice. *Journal Inflammation Research*. 2015; 8: 117–28. <https://doi.org/10.2147/JIR.S82261>.

УДК 616.71:546.81:577.118:546.56:616-092.9

**СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА УРОВНЕЙ ОСТЕОАССОЦИИРОВАННОГО
МИКРОЭЛЕМЕНТА МЕДИ В КОСТНОЙ ТКАНИ ПРИ ВОЗДЕЙСТВИИ СВИНЦА
В МАКРО- И НАНОАКВАХЕЛАТНОЙ ФОРМЕ НА ЖИВОТНЫХ
В ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ УСЛОВИЯХ**

Белецкая Э. Н., Калиничева В. В.

Резюме. Рост заболеваемости населения болезнями костно-мышечной системы на фоне снижения прочности скелета и при наличии возрастающей техногенной нагрузки на организм человека, ставит необходимость гигиенического анализа роли остеоассоциированных микроэлементов, в т.ч. меди, в развитии остеопатий у населения промышленного города.

В связи с этим, целью исследования явилось изучение влияния изолированного действия соединений свинца в макро- и наноаквахелатной форме на содержание меди в ткани лабораторных животных в условиях эксперимента.

Ключевые слова: свинец, микроэлементы, костная ткань.

UDC 616.71:546.81:577.118:546.56:616-092.9

**Comparative Research of Osteoassociated Micronutrient Levels
of Copper in Bone Tissue under the Influence of Lead in Macro
and Nanoquenchehelate Form on Animals in Experimental Conditions**

Biletskaya E., Kalinicheva V.

Abstract. Nowadays population's morbidity connected with bone and muscular system diseases increases rapidly. In addition, there is a tendency of skeleton's strength reducing and technogenic pressure on the human body increasing. All these factors determine the need for hygienic analysis of the osteoassociated trace elements role, including copper, in the development of osteopathy in the industrial city population.

Bone tissue has the highest cumulative properties in the human body, in relation to many xenobiotics, in particular to the group of heavy metals, among which lead is leading in the degree of bone tissue affinity.

Essential micronutrients, including copper, play an important role in bone remodeling. Thus, copper is an activator of bone mineralization and is involved in the synthesis of organic substances for bone formation.

In this regard, *the purpose of the study* is to investigate the effect of the isolated action of lead compounds in the macro- and nanoacquare form on the content of copper in the bone tissue of laboratory animals under experimental conditions.

Materials and methods. Wistar rats were selected for experimental research. The experiment was conducted by means of methodological approaches that meet the current international requirements for toxicological

experiments using animals in accordance with the European Convention. Animals were randomly assigned to two subjects and one control group with homogeneity in average weight. The dose of lead acetate (macrochaperone of lead) is close to 1/30000 LD50, corresponds to 0.05 mg/kg body weight, administered in isolation (the second experimental group) and lead citrate (nanoacqualate form of lead) - at a dose of 0.05 mg/kg (the third experimental group). Rats of the control group (the first group) got distilled water at the same time. For the maximum approximation of the experiment to the natural conditions, the oral route of administration according to the methodological recommendations for the study of the toxicity of metals - by the intragastric probe was chosen. The strand bone was prepared and isolated according to generally accepted techniques.

Research results and its discussion. It was found out that the copper content in the bone tissue was lower than in the control group of animals, under the conditions of low-dose exposure to lead. Thus, the copper concentration decreased by 43.5% ($p < 0.01$) and was 3.87 ± 0.28 mg/kg compared with the control group, the similar figures of which correspond to 6.85 ± 0.7 mg/kg. The resulting effect contributes to a violation of the ratio Zn: Cu, due to copper deficiency, which, in turn, affects the concentration of zinc, proven lead bioanagonist. Consequently, the cascade of violations of the bones' mineral composition can cause certain morphological changes and development of osteopathies.

Among the animals of the third group, the content of the investigated microelement decreased by 44.8% ($p < 0.01$) and was 3.78 ± 0.15 mg/kg compared to the bone tissue of the control group rats. The comparative research of experimental groups indicated that there was no significant difference between the effect of the macro- and nanoacqualate form of lead on the copper content in the bone tissue, that is, lead acetate and lead citrate almost equally contribute to a decrease in the bone content of copper in the average by 44.2%.

Results. During isolated low-dose exposure of lead acetate (lead macrochaperone) and lead citrate (nanoacqualate form) copper content in bone tissue decreases to 43.5% ($p < 0.01$) and 44.8% ($p < 0.01$) respectively. The results of the copper reduction, breaking the ratio Zn: Cu, due to a significant deficit of the latter, affects the concentration of zinc, which is proven lead bioanagonist.

Keywords: lead, micronutrients, bone tissue.

Стаття надійшла 15.09.2017 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs02.05.120

УДК 616.3: 628.1.033: 502.175: 711.454

Зайцев В. В.¹, Рублевська Н. І.¹, Красота Т. В.²,
Баннікова Я. В.², Підберезна І. І.²

ОЦІНКА КАНЦЕРОГЕННИХ РИЗИКІВ ВІД СПОЖИВАННЯ ВОДОПРОВІДНОЇ ВОДИ У м. ДНІПРО ТА У м. КАМ'ЯНСЬКЕ

¹ ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», Дніпро, Україна

² ДУ «Дніпропетровський обласний лабораторний центр МОЗ України», Дніпро, Україна

mka1320297@gmail.com

Для забезпечення 80 % населення України питною водою використовують поверхневі вододжерела господарсько-питного водопостачання, якість води яких погіршується в останні роки. Серед багатьох причин незадовільного стану вододжерел в Україні найбільш вагомою є скидання стічних вод.

Недостатньо очищені або неочищені стічні води забруднюють вододжерела органічними речовинами, зваженими частками, патогенними і умовно патогенними бактеріями, цистами простих, вірусами, яйцями гельмінтів. Для забезпечення епідемічної безпеки питної води використовують знезаражування.

Найбільш розповсюдженим методом є хлорування. При взаємодії органічних речовин, які містяться у воді вододжерела зі сполуками хлору утворюється ряд хлорорганічних речовин (ХОС), серед яких 75% становить хлороформ. Небезпека ряду ХОС, таких як чотирихлористий вуглець, бромдихлорметан, дибромхлорметан, хлоральгідрат, пов'язана з їхніми вираженими кумулятивними властивостями. Деякі ХОС мають здатність викликати найбільш несприятливий із усіх віддалених ефектів – розвиток злоякісних пухлин. Доведено, що найбільш токсичними канцерогенами для людини є ХФ, чотирихлористий вуглець, 2,4,6-трихлорфенол, бромдихлорметан, які віднесено до групи 2Б за класифікацією Міжнародної організації по дослідженню раку.

Для проведення досліджень були використані дані, щодо вмісту хлороформу у воді вододжерела, воді з резервуару чистої води насосно-фільтрувальної станції, що забезпечують населення питною водою. Проведена гігієнічна оцінка та розрахунок канцерогенного ризику для населення міст Дніпро та Кам'янське.

Ключові слова: питна водопровідна вода, хлорорганічні сполуки, хлороформ, канцерогенний ризик.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дана робота є фрагментом НДР «Наукове обґрунтування еколого-гігієнічних заходів, щодо попередження негативного впливу техногенних факторів на довкілля та стан здоров'я населення», № держ. реєстрації 0108U011276.

Вступ. Для забезпечення 80 % населення України питною водою використовують поверхневі вододжерела господарсько-питного водопостачання, якість води яких погіршується в останні роки. Серед багатьох причин незадовільного стану вододжерел в Україні найбільш вагомою є скидання стічних вод [1].

Вченими України, Росії, Сполучених Штатів Америки та інших країн доведено, що одним з важливих чинників, що впливають на стан здоров'я населення і умови їх проживання, є якість вживаної питної води. Тому забезпечення дитячого і дорослого населення достатньою кількістю доброякісної питної води - важливе завдання та актуальна проблема для будь-якої держави у світі в умовах сьогодення [2]. Під доброякісністю питної води розуміють наявність у неї сприятливих органолептичних властивостей, нешкідливість хімічного складу і змісту радіонуклідів, безпека в епідемічному відношенні і фізіологічна повноцінність [3].

Для України забезпечення населення якісною питною водою є також однією з пріоритетних проблем, вирішення якої необхідне для збереження здоров'я і підвищення рівня життя населення. Для цього була розроблена та прийнята загальнодержавна програма «Питна вода України» на 2006–2020 роки [5]. Метою Програми є забезпечення гарантованих Конституцією України прав громадян на достатній життєвий рівень та екологічну безпеку шляхом забезпечення питною водою в необхідних обсягах та відповідно до встановлених нормативів. Згідно програми оптимальним варіантом розв'язання проблеми є реалізація державної політики щодо розвитку та реконструкції систем централізованого водопостачання та водовідведення; охорони

джерел питного водопостачання; доведення якості питної води до вимог державних стандартів; нормативно-правового забезпечення у сфері питного водопостачання та водовідведення; розроблення та впровадження науково-дослідних і дослідно-конструкторських розробок із застосуванням новітніх матеріалів, технологій, обладнання та приладів [6].

Специфіка питного водопостачання в нашій країні полягає в тому, що воно на 75% базується на використанні води з поверхневих вододжерел, якість води яких залежить від їх санітарно-екологічного стану. Зростання ризику і зниження безпеки систем водопостачання пояснюється, по-перше, значним зменшенням запасів води; а по-друге - різким погіршенням якості природних вод. Стан річної води в Україні оцінюється за гідрохімічними показниками від слабо до сильно забрудненого [8]. Дослідження вітчизняних вчених за останні роки довели, що кожна 4-5 проба води з цих водоймищ не відповідає гігієнічним нормам за санітарно-хімічними показниками, і кожна 3-4 – за мікробіологічними [9]. З поверхневих джерел за бактеріологічними показниками тільки 2% знаходяться в задовільному стані, а 65% – не придатні для водокористування. Найбільша забрудненість спостерігається у басейнах річок Дніпро, Сіверський Донець, Дністер і Південний Буг [8].

Серед багатьох причин незадовільного стану вододжерел в Україні найбільш вагомою є скидання стічних вод 2085 об'єктів, що мають 1276 випусків господарчо-побутових і 828 випусків промислових стічних вод. З них у водойми поступає без очищення близько 35% стічних вод, а з невідповідним санітарним нормам очищенням – 39% [11]. Поступаючи у водойми, недостатньо очищені або неочищені стічні води забруднюють їх органічними речовинами, зваженими частками, патогенними і умовно патогенними бактеріями, цистами простих, вірусами, яйцями гельмінтів. А з промисловими стічними водами у водойми потрапляє велика кількість токсичних і канцерогенних хімічних речовин. Пріоритетними забрудненнями впродовж багатьох років залишаються органічні сполуки, зважені речовини, нафтопродукти, феноли, синтетичні ПАВ, важкі метали і ін. Результати моніторингу якості поверхневих вод в місцях водозаборів питних водопроводів України свідчать про те, що концентрації шкідливих хімічних речовин наближаються до гранично допустимих (ГДК), а в деяких випадках навіть перевищують їх. При такому положенні різко ускладнюється можливість отримання якісної питної води, оскільки існуючі водопровідні очисні споруди практично не забезпечують бар'єрну функцію по відношенню до техногенних хімічних речовин – вони

транзитом поступають в питну воду. Крім того, питна вода, отримана з поверхневих водойм, потенційно небезпечна у інфекційному відношенні, оскільки технології її очищення не гарантують видалення вірусів, бактерій, грибів, гельмінтів та їх яєць [11].

Статистика ВООЗ свідчить, що більше ніж 2000 хвороб виникають через споживання неякісної питної води. Багаточисленними гігієнічними дослідженнями виявлений взаємозв'язок між кількістю зляжкісних новоутворень і споживанням хлорованої питної води. Припускають, що зі 100 випадків захворювань зляжкісними новоутвореннями від 20 до 35 випадків (особливо товстого кишківника та сечового міхура) обумовлене споживанням хлорованої питної води [13]. Основними продуктами, які утворюються при дезінфекції природної води хлором – є тригалометани (ТГМ) та галогеноцтові кислоти (ГОК). За даними ВООЗ два вказаних класу хлорорганічних сполук мають схожі канцерогенні властивості, проявляють токсичні та мутагенні ефекти і мають високу біопроникність. В зв'язку з цим в країнах Євросоюзу та США контроль якості питної води, яка пройшла знезараження хлором, проводять по вмісту 4 ТГМ та шести ГОК, сумарні гранично допустимі концентрації (ГДК) яких становлять 0,008 мг/дм³ та 0,06 мг/дм³ відповідно (Нормативи агентства з охорони навколишнього середовища США- US EPA) [14].

За даними ДУ «ІГЗ НАМН України» найвищий вміст хлороформу у хлорованій питній воді відмічається в областях, що забезпечуються водою з Дніпровського басейну, який є основним джерелом водопостачання населення України (понад 35 млн людей) [20].

На водопровідних станціях України для очищення та знезараження поверхневих вод використовують різні хлорагенти: хлор-газ, хлорамін, гіпохлорит звичайний, гіпохлорит електролітичний, хлорвмісні оксиданти, діоксид хлору та інші. З цього переліку найчастіше застосовують хлор-газ, хлораміачну воду та гіпохлорити. За винятком діоксиду хлору, який використовується на поодиноких водопровідних станціях країни, застосування інших хлорагентів призводить до утворення як летких, так і не летких токсичних ХОС [17].

Найбільша частина ХОС у воді з поверхневого водозабору утворюється при взаємодії органічних сполук з хлором на початковій стадії оброблення вихідної води вже в перші хвилини (у змішувачі та камері реакції). Утворення ТГМ залежить від складу та ступеню органічного забруднення природної води, дози хлору, часу контакту тощо. Концентрація органічних сполук має сезонні коливання та збільшується на весні та влітку, що пов'язано з

підвищенням рівня органіки у воді та приводить до збільшення доз хлору для її очищення та знезараження. Саме в ці періоди року утворюються найбільші концентрації хлороформу у водопровідній питній воді. На відмінно від органічних речовин природного походження, які містяться у воді поверхневих вододжерел переважно у зваженому або колоїдному стані і видаляються на стадіях водопідготовки в середньому на 50%, леткі ХОС перебувають у розчиненому стані, не затримуються на традиційних водоочисних спорудах і транзитом надходять до питної води, що створює ризик для здоров'я населення [18].

Слід відмітити, що незважаючи на те що тривале споживання хлорованої води пов'язане з канцерогенним ризиком, метод хлорування є найбільш ефективним для знезараження води та немає економічно прийнятної альтернативи. Отже, розрахунок канцерогенного ризику від споживання водопровідної води та його гігієнічна оцінка для населенням м. Дніпро та м. Кам'янське є актуальним напрямком досліджень.

Мета роботи. На підставі гігієнічної оцінки вмісту хлороформу у водопровідній питній воді, що споживається населенням, розрахувати канцерогенний ризик та обґрунтувати необхідність заходів направлених на зниження вмісту ХОС у питній воді.

Об'єкт та методи дослідження. В якості «основних» або експериментальних об'єктів було обрано питну хлоровану водопровідну воду Кайдацької, Аульської та Ломовської насосно-фільтрувальні станції (НФС), які забезпечують водою м. Дніпро та м. Кам'янське. Для вирішення поставлених завдань була розроблена програма досліджень, якою передбачалось провести узагальнення та аналіз даних лабораторних досліджень води за матеріалами ДУ «Дніпропетровський обласний лабораторний центр МОЗ України» за період 2007–2015 роки, визначалися показники хлороформу.

Дані отримані з журналів обліку результатів досліджень питної води централізованого та децентралізованого водопостачання – форма №326/у. Усього було проаналізовано понад 1000 проб води.

При виконанні роботи були використані наступні методи:

- санітарно хімічний метод дослідження питної води;
- газохроматографічне визначення тригалометанів у питній воді, згідно з МУК 10.1.2-0052-98 «Газохроматографическое определение тригалометанов (хлороформа) в воде»;
- гігієнічний метод для оцінки вмісту ХОС у питній за ДСанПІН 2.2.4-171-10₂;
- визначення рівня ризику проводилося згідно методичним вказівкам МУ 2.2.4-122-2005

«Оцінка канцерогенного ризику для здоров'я населення від споживання хлорованої питної води;

- основні статистичні характеристики при проведенні статистичної обробки отриманих результатів дослідження включали: кількість спостережень (n), середню арифметичну (M), похибку середньої величини (m), стандартне відхилення (σ);
- формування бази даних, їх статистична обробка, графічне зображення проведено з використання програми «Microsoft Excel 2010».

Результати дослідження та їх обговорення.

Велике значення для утворення ХОС має органічне забруднення води вододжерела, зокрема гуміновими та фульвокислотами, наявність яких у воді визначається кольоровістю. Так для води р. Дніпро характерно високі рівні кольоровості 50 – 120 град., що збільшує ймовірність виникнення великих концентрацій ХОС.

Рівень ХФ у воді вододжерела за даними багаторічних спостережень нижче чутливості методу та складав за ХФ < 5 мкг/дм³, що достовірно нижче гігієнічного нормативу (р < 0,05) (табл. 1). Тобто, увесь обсяг ХФ утворюється на водопроводі за рахунок хлорування води р. Дніпро.

Оцінка вмісту ХОС у водопровідній воді м. Дніпро та м. Кам'янське проведена за результатами досліджень рівня хлороформу (ХФ) у резервуарах чистої води трьох насосно-фільтрувальних станцій: Аульська, Кайдацька та Ломовська у динаміці за 2007–2015 рік за середньорічними показниками.

КП ДОР «Аульський водовід» (сmt Аули, Кричанського району) здійснює централізоване водопостачання населення та підприємств мм. Кам'янське, Дніпра, Новомосковська, Верхньодніпровська, сmt Кринички та майже 20 сільських населених пунктів Дніпропетровської області, де мешкають разом майже 1,5 млн. чоловік. При проектній потужності водопроводу 600 тис.м³/добу фактичне навантаження у середньому за останні 5 років становило близько 360 тис.м³/добу. На водопроводі здійснюється подвійне хлорування питної води скрапленням хлором з контейнерів, доза хлору визначається виробничою лабораторією підприємства щокварталу. Первинне знезараження води проводиться скрапленням хлором дозою в залежності від часу року, у середньому 1,8 мг/дм³. Перед РЧВ здійснюється вторинне хлорування, сумарна доза хлору не перевищує 3 мг/дм³. Залишковий вільний хлор після РЧВ – у межах 0,3-0,5 мг/дм³ після 30 хвилин контакту хлору з водою, що відповідає гігієнічним вимогам (п.3.14 [4]).

КП «Кайдацький водовід» забезпечує питною водою населення та підприємства правого берега

Таблиця 1 – Вміст хлороформу у воді р. Дніпро, мкг/дм³

	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015
Норматив	60 мкг/дм ³								
Січень	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005
Лютий	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005
Березень	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005
Квітень	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005
Травень	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005
Червень	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005
Липень	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005
Серпень	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005
Вересень	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005
Жовтень	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005
Листопад	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005
Грудень	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005

м. Дніпро, проектна потужність станції становить 260 тис. м³ на добу.

КП «Ломовська НФС», проектна потужність якої становить 100 тис м³ на добу, експлуатується з 1968 і забезпечує питною водою населення та підприємства, які знаходяться на лівому березі м. Дніпро.

Аналіз і узагальнення отриманих результатів щодо рівня ХОС у водопровідній воді основних водозаборів міста Дніпро та Кам'янське свідчать про стале забруднення води, що надходить до водорозподільчої мережі хлороформом на протязі всього періоду спостереження (табл. 2).

Найбільший вміст хлороформу був зареєстрований у воді водопровідній, яка надходить до водорозподільчої мережі міста Дніпро з Кайдацької та Ломовської НФС.

Так, у резервуарах чистої води Кайдацької НФС середньорічні показники вмісту хлороформу знаходилися на рівні 70 – 198 мкг/дм³, тобто

1,1 – 3,28 ГДК. Починаючи з 2007 року спостерігається тенденція до росту забруднення води хлороорганічними сполуками з 63,27 ± 7,65 мкг/дм³ до 197,3 ± 1,64 мкг/дм³ у 2011 році, що становить 1,05- 3,28 ГДК відповідно. У 2012 році відмічається деякий зниження забруднення ХФ до 173 мкг/дм³ (2,9 ГДК) з подальшим спадом на протязі 2013 та 2014 року до 1,5 ГДК. В 2015 році можна відмітити знову підвищення до рівня 151,1 мкг/дм³, що перевищує ГДК в 2,5 рази.

Така ж ситуація спостерігається на Ломовський НФС, де з 2007 до 2012 року спостерігається постійний ріст вмісту ХФ у воді з резервуару чистої води, що у відношенні до ГДК становить 1,05–3,28 рази. І тільки у 2013 та 2014 році відмічається спад, що у відношенні з нормативом становить 1,66 рази. А у 2015 році знову різкий підйом з перевищенням гранично допустимої концентрації у 2,8 рази (168,3 мкг/дм³).

Таблиця 2 – Середньорічний вміст хлороформу у питній воді м. Дніпро та м. Кам'янське, мкг/дм³, M±SD

Рік	КП "Аульській водовід, м. Кам'янське	Кайдацький водовід, м. Дніпро	Ломовський водовід, м. Дніпро
2007	100,91 ± 2,4	63,27 ± 7,65	66,8±7,02
2008	97,08 ± 2,4	72,90 ± 4,05	72,63±5,62
2009	102,08 ± 3,6	86,72 ± 6,78	87,18±7,93
2010	98,66 ± 1,6	143,25 ± 15,61	146,41±12,83
2011	108,91 ± 2,3	197,3 ± 1,64	197,5± 1,52
2012	103,25 ± 1,9	173,4 ± 9,85	196,4±3,28
2013	–	100 ± 0	100± 0
2014	–	92,7 ± 3,52	98,81 ±0,88
2015	73,62± 1,5	151,12 ± 5,3	168,25±6,71
В середньому за період спостереження	97,8±3,7	120,07 ± 15,8	126 ±17,2
Відношення до ГДК	1,63	2	2,1

Таблиця 3 – Канцерогенний ризик при споживанні водопровідної води за період 2007–2015 р.р.

Рік	Аульський водовід, м. Кам'янське	Кайдацький водовід, м. Дніпро	Ломовський водовід, м. Дніпро
2007	134,08	84,06	88,75
2008	128,98	96,86	96,50
2009	135,63	115,22	115,83
2010	131,09	190,32	194,53
2011	144,70	262,13	262,39
2012	137,18	230,37	260,93
2013	–	132,86	132,86
2014	–	123,16	131,29
2015	97,81	200,78	223,53
Середнє значення	130	160	167

На Аульській НФС спостерігається стале забруднення води хлорорганічними сполуками. Середньорічні показники хлороформу знаходяться на рівні 90–110 мкг/дм³, що становить 1,5–1,8 ГДК. Максимальний середньорічний вміст хлороформу зафіксований у 2011 році на рівні 108,91 ± 2,3 мкг/дм³. Мінімальний у 2015 році – 73,62 ± 1,5 мкг/дм³. Таким чином, Аульська НФС, Ломовська НФС та Кайдацька НФС постійно, на протязі 2007–2015 років не спроможна за проектною технологією забезпечити очистку питної води відповідно до вимог ДСанПіН 2.24-171-10 «Гігієнічні вимоги до води питної, призначеної для споживання людиною» за показниками ХОС, насамперед ХФ (p<0,05). ХОС (ХФ) утворюються внаслідок хлорування води р. Дніпро, тому що у воді вододжерела хлороформ достовірно відсутній. Середній рівень ХФ за період 2007 – 2015 року для КП «Аульський водовід» становить 96,19±3.9мкг/дм³, що перевищує ГДК у 1,6 рази, на Кайдацький НФС становить 120,07±15,8 мкг/дм³, що становить 2 ГДК, а на Ломовській НФС знаходиться на рівні 126 ± 17,2 мкг/дм³, що перевищує ГДК у 2,1 рази.

Достовірних змін у рівні ХОС по сезонах року не виявлено, що свідчить про латентне органічне забруднення води водозабору.

При оцінці канцерогенного ризику до уваги береться його загальноновизнана класифікація за чотирима діапазонами ризику відповідно до підходів до оцінки ризику для здоров'я людини ВООЗ.

Результат розрахунку канцерогенних ризиків, який проведений згідно МУ 2.2.4-122-2005 «Оцінка канцерогенного ризику для здоров'я населення від споживання хлорованої питної води» у м. Кам'янське та у м. Дніпро наведений у таблиці 3.

Таким чином споживання протягом життя води з КП «Аульська НФС», яку споживає населення м. Кам'янське, приведе у середньому до 130 додаткових випадків захворювання на рак у когорті населення чисельністю 1 млн. (130 · 10⁻⁶).

При споживанні питної води, населенням м. Дніпро, з КП «Кайдацька НФС» протягом життя приведе у середньому до 160 додаткових випадків захворювання на рак у когорті населення чисельністю 1 млн. (160 · 10⁻⁶).

А такий вміст хлороформу, як у воді КП «Ломовська НФС» приведе до 167 додаткових випадків захворювання на рак у когорті населення чисельністю 1 млн. (167 · 10⁻⁶). Водопровідна вода всієї розподільчої системи мм. Кам'янське та Дніпро (Кайдацької, Аульської, Ломовської НФС) відноситься до третього діапазону ризику – індивідуальний ризик протягом життя більший ніж 1*10⁻⁴, але менший ніж 1*10⁻³. Такий ризик прийнятний для професійних груп, але не прийнятний для населення в цілому. Такий ризик потребує розробки та проведення планових оздоровчих заходів.

Висновки

1. Забруднення питної води хлороформом відбувається на етапі хлорування води з поверхневого вододжерела, оскільки рівень хлороформу у р. Дніпро нижче чутливості методу дослідження (0,5 мкг/л).
2. Вміст хлороформу у питній водопровідній воді, яку споживають мешканці м. Дніпропетровськ в середньому за період спостережень становить: Аульській водовід - 97,8 мкг/л, Кайдацький – 121 мкг/л, Ломовський водовід – 126 мкг/л, що перевищує встановлений норматив у 1,63 – 2,1 рази (p<0,05). Аналіз вмісту хлороформу у питній воді за середньомісячними концентраціями в динаміці за період 2007–2015 рр. свідчить про стійке латентне забруднення.
3. Розрахований канцерогенний ризик для водопровідної води відноситься до третього діапазону ризику – індивідуальний ризик протягом життя більший ніж 1*10⁻⁴, але менший ніж 1*10⁻³. Такий ризик прийнятний для професійних груп, але не прийнятний для населення в цілому. Такий ризик потребує розробки та проведення планових оздоровчих заходів.
4. На підставі результатів проведених досліджень обґрунтована необхідність впровадження заходів з попередження забруднення води ХОС, яка споживається населенням м. Дніпро та м. Кам'янське.

Перспективи подальших досліджень. В подальшому планується розробити технічні та технологічні заходи, щодо зменшення рівня ХОС у питній хлорованій воді, що споживається населенням м. Дніпро та м. Кам'янське.

References

1. Kapranov SV, Titamir ON. *Water and health*. Lugansk: Yantar, 2006. p. 5-43. [Russian].
2. Hygienic requirements for drinking water intended for human consumption: *DSanPiN (ДСанПиН) 2.24-171-10*: 3-27. [Ukrainian].
3. Digital resource. Available from: http://www.who.int/features/factfiles/water/water_facts/en/index1.html.
4. *The Law of Ukraine on the National Program "Drinking Water of Ukraine" for 2006-2020*. From 2005 March 3; 2455 (IV): 29 s. [Ukrainian].
5. *The Law of Ukraine "On the National Target Program" Drinking Water of Ukraine" for 2011-2020*. With changes and additions introduced Law of Ukraine dated 2011 October 20; 3933 (VI): 2 s. [Ukrainian].
6. Toratchyuk VI, Shutenko AL, Aleksandrova EYu, Barzhina AV, Shevchenko EYu. Water Resources Management in Ukraine. *Scientific and Technical Collection*. 2009; 93: 12-29. [Russian].
7. Dushkin SS, Blagodarnaya GI. *Development of scientific bases of resource-saving technologies for the preparation of ecologically pure drinking water. Monographia*. Kharkiv nats acad city hos-va. Kh: KhNAGH, 2009. 95 p. [Russian].
8. Blagodarnaya GI Analysis of the state and ecological safety of drinking water supply systems in Ukraine. *Portal of scientific periodicals*. 2009. 4 s. [Russian].
9. Prokopov VA, Kuzminets ON, Sobol VA. Hygienic assessment of centralized drinking water supply in Ukraine. *Portal Scientific periodicals*. 2007. p. 14-18. Available from: archive.nbuv.gov.ua. [Ukrainian].
10. Goncharuk VV. New concept of providing people with quality drinking water. *Chemistry and Water Technology*. 2008; 30 (3): 239-52. [Russian].
11. Digital resource. Available from: <http://novostiua.net/stati/42712-sostoyanie-pitevoy-vody-v-ukraine.html>.
12. *Drinking water quality control manual*. WHO Recommendations. Volume 1. Geneva, 1986. 347 p. [Russian].
13. *Drinking water quality control manual*. Hygienic criteria and other relevant information. Volume 2. Geneva, 1986. 258 p. [Russian].
14. *Water supply problems*. Fifth International Conference. Penza, 2001. 146 p. [Russian].
15. Mokienko AV, Petrenko NF, Bozhenko AI. Disinfection of drinking water as a factor of influence on the health of the population. *Odessa Medical Journal*. 2006; 2: 8-12. [Ukrainian].
16. *Methodological instructions 10.1.2.0052-98 "Gas chromatographic determination of trihalomethanes (chloroform) in water"*. [Ukrainian].
17. Kirichenko VE, MG Pervova, Pashkevich KI. Organogalic compounds in drinking water and methods of their determination. *Russian Ch Journal*. 2002; XLVI (4): 18-27. [Russian].
18. Prokopov OV, Chichkovskaya GV, Mironets NV, et al. Some results of scientific research on the problem of organochlorine compounds formed during chlorination of water. *Hygienic Nuke and Practice at the Turn of the Centuries: Materials of the XIV Congress of Hygienists of Ukraine*. Dnepropetrovsk. 2004; I: 114-6. [Ukrainian].
19. *European Union Council Directive 98/83 / EC of 11.3.1998 on the quality of water intended for human consumption*. 1998 [Digital resource]. Available from: http://zakon2.rada.gov.ua/laws/show/994_963.
20. Dmitrenko OA. *Hygienic assessment of the influence of drinking water chloroform on the health of the population: avtoref. dis. ... kand. med. nauk, Abstr. PhD. (Med.)*. Kiev, 2011. 20 s. [Russian].

УДК 616.3: 628.1.033: 502.175: 711.454

ОЦЕНКА КАНЦЕРОГЕННЫХ РИСКОВ ОТ ПОТРЕБЛЕНИЯ ВОДОПРОВОДНОЙ ВОДЫ В г. ДНЕПР И В г. КАМЕНСКОЕ

**Зайцев В. В., Рублевская Н. И., Красота Т. В.,
Банникова Я. В., Подберезная И. И.**

Резюме. Для обеспечения 80% населения Украины питьевой водой используют поверхностные водоисточники хозяйственно-питьевого водоснабжения, качество воды которых ухудшается в последние годы. Среди многих причин неудовлетворительного состояния водоисточников в Украине наиболее весомой является сброс сточных вод.

Недостаточно очищенные или неочищенные сточные воды загрязняют водоисточника органическими веществами, взвешенными частицами, патогенными и условно патогенными бактериями, цистами простых, вирусами, яйцами гельминтов. Для обеспечения эпидемической безопасности питьевой воды используют обеззараживания.

Наиболее распространенным методом является хлорирование. При взаимодействии органических веществ, содержащихся в воде водоисточника с соединениями хлора образуется ряд хлорорганических веществ (ХОС), среди которых 75% составляет хлороформ. Опасность ряда ХОС, как четыреххлористый углерод, бромдихлорметана, дибромхлорметан, хлоралгидрат, связанная с их выраженными кумулятивными свойствами. Некоторые ХОС обладают способностью вызывать наиболее неблагоприятный из

всех отдаленных эффектов – развитие злокачественных опухолей. Доказано, что наиболее токсичными канцерогенами для человека ХФ, четыреххлористый углерод, 2,4,6-трихлорфенол, бромдихлорметана, которые отнесены к группе 2Б по классификации Международной организации по исследованию рака.

Для проведения исследований были использованы данные по содержанию хлороформа в воде водосточника, воде из резервуара чистой воды насосно-фильтровальной станции, обеспечивающие население питьевой водой. Проведена гигиеническая оценка и расчет канцерогенного риска для населения городов Днепр и Каменское.

Ключевые слова: питьевая водопроводная вода, хлорорганические соединения, хлороформ, канцерогенный риск.

UDC 616.3: 628.1.033: 502.175: 711.454

Estimation of Carcinogenic Risks of Drinking Water Consumption in the Cities of Dnipro and Kamyanyk

Zaitsev V. V., Rublevskaya N. I., Krasota T. V., Bannikova Y. V., Pidberezns I. I.

Abstract. To provide 80% of the population of Ukraine with drinking water, they use superficial water sources of commercial drinking water supply. Thus, the water quality has deteriorated in recent years. The most significant among a variety of reasons for the unsatisfactory state of water sources in Ukraine is the discharge of sewage.

Insufficiently cleaned or untreated sewage pollute water sources with organic substances, suspended particles, pathogenic and conditionally pathogenic bacteria, simple cysts, viruses, eggs of worms. To ensure epidemic safety of drinking water, disinfection is used.

The most common method is chlorination. In the interaction of water organic substances with compounds of chlorine form a number of organochlorine substances (HOC), among which 75% is chloroform. The risk of a number of HOCs, such as carbon tetrachloride, bromochloromethane, dibromochloromethane, chloral hydrate, is associated with their pronounced cumulative properties. Some HOS have the ability to cause the most adverse effects of all remote effects, the development of malignant tumors. It has been proved that humans are the most toxic carcinogens for human HF, carbon tetrachloride, 2,4,6-trichlorophenol, bromodichloromethane, which are classified in group 2B according to the classification of the International Organization for Research on Cancer.

For conducting this research we used data regarding the content of chloroform in the water of the water source, water from the reservoir of pure water of the pump-filtering station, providing the population with drinking water. Hygienic estimation and calculation of carcinogenic risk for the population of Dnipro and Kamianske cities has been carried out.

Keywords: drinking tap water, chlororganic compounds, chloroform, cancer risk.

Стаття надійшла 15.09.2017 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

ВПЛИВ ПОСТУРАЛЬНИХ ПОЗ НА АВТОНОМНІ МОДУЛЯЦІЇ ВЕГЕТАТИВНОЇ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ ОСІБ ПОХИЛОГО ВІКУ

Запорізький національний університет

nat.pozmogova@gmail.com

У статті розглядаються питання про негативну дію постуральних поз, обумовлених хронічною м'язовою напругою з відхиленням вісі тіла у сагітальній площині, на скорочення видової тривалості життя людини. При використанні апаратури БЗЗ (біологічного зворотного зв'язку), що дозволяє реєструвати параметри дихальної аритмії серця (ДАС) в режимі реального часу, встановлено, що найбільш несприятливий вплив на показники (ДАС) надає постуральна поза з підвищенням тону м'язів передньої поверхні тіла з нахилом тіла вперед. Цю позу людина мимоволі приймає під час дистресу. Результати, отримані в ході експерименту, можуть бути використані при складанні індивідуальних програм фізичної реабілітації осіб похилого віку з серцево-судинними захворюваннями, а також удосконалення інструментальних методів тренінгу діафрагмального дихання під контролем показників ДАС. При проведенні дихального тренінгу за принципом біологічно зворотного зв'язку додатково можуть бути використані БОС - сенсори, які вкажуть на прояви м'язового дисбалансу.

Ключові слова: дихальна аритмія, постуральні пози, біологічний вік, біологічний зворотній зв'язок, м'язовий дисбаланс.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота виконана в рамках наукової теми «Розробка, експериментальна апробація та втілення в практику системи заходів фізичної реабілітації для поліпшення стану здоров'я різних категорій населення», № державної реєстрації 0114U002653.

Вступ. Пошук шляхів підвищення видової тривалості життя людини є дуже актуальною пробле-

мою в усьому світі. Зі збільшенням біологічного віку у людини відбувається порушення суб'єктивного сприйняття схеми власного тіла. В основі цього процесу лежить погіршення пропріоцептивної імпульсації. Систематичне перебування в режимі тілесно-м'язової стрес-напруги закріплює вільне скорочення грудних м'язів і діафрагми, а звідси пригнічує роботу системи дихання і є основою для розвитку синдрому прижиттєвої муміфікації тіла. Йдеться про перехід дихання на якісно нижчий функціональний рівень і, як наслідок, пригнічення і виснаження нейровегетативних ритмів, які забезпечують функціонування систем життєзабезпечення організму, в тому числі серцево-судинної системи [1].

Одним з функціональних показників, що відображає узгодженість роботи найважливіших систем організму - дихальної та серцево-судинної, є дихальна аритмія серця (ДАС). Чим більше величина ДАС - тим менше біологічний вік людини [2]. Показник варіабельності серцевого ритму вказує на роботу вегетативної нервової системи і пов'язаний з серцево-судинними і нервовими захворюваннями [6].

Крім того, на ДАС також впливають різні стаціонарні пози (наприклад, лежачи, сидячи і стоячи), які модулюють баланс симпатичного і парасимпатичного відділу серця. Парасимпатичні нерви активніші в лежачому положенні, а симпатичні нерви активуються ортостатичним положенням. Зміна постави у чоловіків або жінок буде являти собою різні автономні модуляції. Оскільки ортостатична поза часто включає активацію та/або інгібування будь-якого компонента вегетативної нервової системи, корисно класифікувати аномальну автономну відповідь і потенційний серцевий ризик у кожній статі пацієнтів [3].

Було висунуто припущення, що результати змін, викликаних фізичними вправами, на ДАС залежать від положення тіла і що можна розрізнити індуковані навантаженням зміни в парасимпатичному та симпатичному відділі шляхом проведення вимірювань в різних положеннях тіла [4].

Метою даної роботи було виявити вплив статичної пози стоячи при відхиленні вісі тіла у сагітальній площині вперед та назад на автономні модуляції вегетативної нервової системи осіб похилого віку під час спокійного вдиху та видиху.

Об'єкт і методи дослідження. За об'єкт дослідження були взяті параметри частоти серцевих скорочень (ЧСС) при здійсненні спокійного вдиху та видиху у статичній позі стоячи, при відхиленні вісі тіла у сагітальній площині вперед та назад, у 10 осіб похилого віку (70 -72 років) чоловічої статі без видимих порушень постави. Вимірювання ЧСС проводилося у патологічних позурах за Томасом Ханна [5]. Для реєстрації ЧСС використовувалася апаратура біологічно-зворотнього зв'язку (БЗЗ), яка дозволяла реєструвати параметри ЧСС на вдиху і на видиху в режимі реального часу. При проведенні дослідження у статичній позі стоячи строго вертикально ДАС складала $10 \pm 0,32$, що за шкалою біологічного віку Сметанкіна А.А. [2] відповідало віку 70 років. Вихідні параметри ЧСС при спокійному вдиху та видиху у статичній позі стоячи строго вертикально були прийняті за контроль.

Результати досліджень та їх обговорення. При виконанні дослідження проводилася реєстрація ЧСС при спокійному вдиху та видиху у статичній позі стоячи строго вертикально "0". Патологічна статична поза "а" відображала нахил тулуба вперед при скороченні м'язів передньої частини тіла.

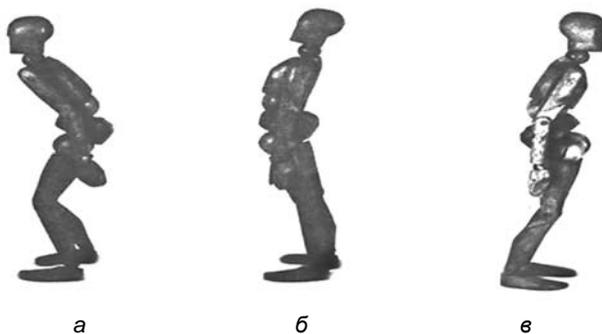


Рис. 1. Патологічні позуральні пози м'язової напруги з відхиленням вісі в сагітальній площині (за Томасом Ханна "Соматика")

Примітки: "а" - нахил тулуба вперед більш ніж на 15° при скороченні м'язів передньої поверхні тіла (поза характерна для дистресу); "б" - нахил тулуба назад більш ніж на 15° при скороченні м'язів задньої поверхні тулуба (поза характерна для еустресу); "в" - скорочення м'язів передньої і задньої поверхні тіла з нахилом тулуба вперед (поза характерна для людини похилого та старечого віку)

Таблиця 1 – ЧСС на вдиху, видиху і дихальна аритмія в різних позуралях

Позуральні пози	ЧСС на вдиху	ЧСС на видиху	Δ ЧСС (ДАС)
норма	70,00±0,45	59,8±0,37	10±0,32
а	72,40± 0,81	69,00±1,05*	3,40±0,25***
б	66,80±0,37***	60,80± 0,49	6,00± 0,45 ***
в	72,60±0,24	68,00±0,32*	4,60±0,40***

Примітки: * $p \leq 0,05$; ** $p \leq 0,01$; *** $p \leq 0,001$.

Статична поза "б" відображала нахил тулуба назад при скороченні м'язів задньої поверхні тулуба. Статична поза "в" поєднувала в собі скорочення м'язів передньої і задньої поверхні тіла з нахилом тулуба вперед (**рис. 1**).

Отримані в ході експерименту дані представлені в **таблиці 1**.

Представлені в **таблиці 1** дані свідчать про зменшення ЧСС на вдиху ($p \leq 0,001$) при відхиленні вісі тіла назад у сагітальній площині (статична поза "б"), порівняно до контролю (поза "а"). Це можна пояснити зменшенням активності симпатичного відділу та індукцією активності парасимпатичного відділу вегетативної нервової системи.

На **рис. 2** показано, що на вдиху в статичній позі м'язової напруги "б" при відхиленні вісі тіла назад ЧСС зменшується на 5,7% по відношенню до контролю ($p \leq 0,001$). У статичних позах "а" та "в" ЧСС збільшується, але отримані дані статистично не достовірні.

На **рис. 3** видно, що під час видиху, при відхиленні вісі тіла у сагітальній площині вперед та напрузі м'язів черевної порожнини (поза "а"), ЧСС збільшується на 1,5% ($p \leq 0,05$), при напрузі м'язів черевної порожнини та попереку (поза "в") - на 0,9% порівняно до контролю ($p \leq 0,05$). Це можна пояснити активацією симпатичного відділу ЦНС. Під час видиху, при відхиленні вісі тіла у сагітальній площині назад (поза "б"), ЧСС практично не

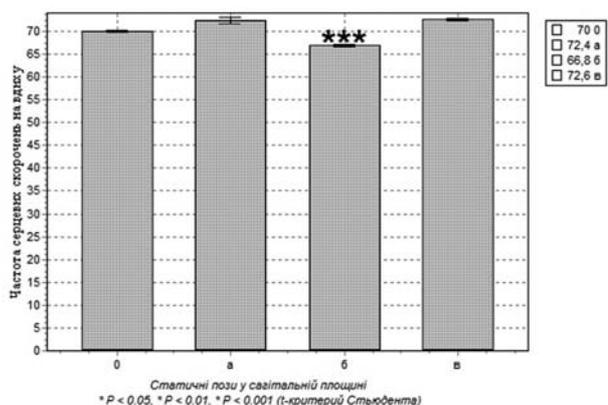


Рис. 2. Порівняльна характеристика ЧСС на вдиху в різних позуралях

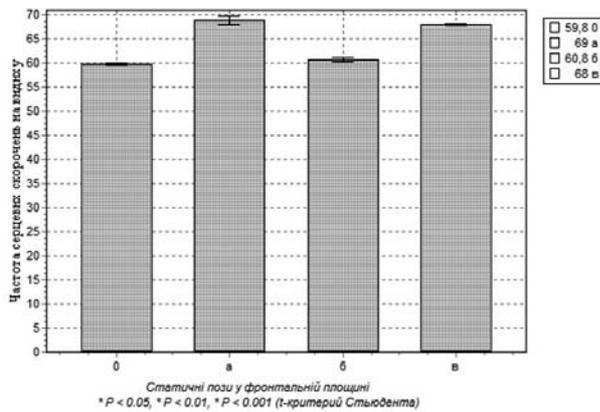


Рис. 3. Порівняльна характеристика ЧСС на вдиху в різних позуральних позах

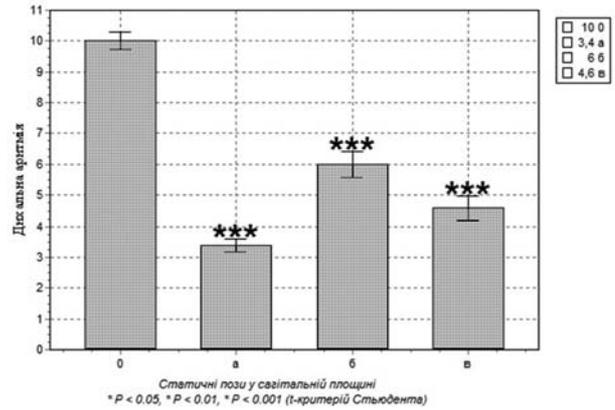


Рис. 4. Дихальна аритмія в різних позуральних позах з відхиленням в сагітальній площині

змінюється, але отримані дані статистично недостовірні.

На рис. 4 наочно видно, що при всіх патологічних статичних позах ДАС статистично достовірно ($p \leq 0,001$) зменшена по відношенню до контролю.

Найгіршим чином на ДАС впливає нахил тулуба в сагітальній площині вперед (поза "а") з напругою м'язів живота. При цьому відбувається зменшення ДАС на 66 % ніж у контролі. У цій позуральній позі ДАС становить $3,40 \pm 0,25$, що за шкалою Сметанкіна А.А. підвищує біологічний вік практично на 20 років і відповідає віку 90 років ($p \leq 0,001$). При нахилі тулуба в сагітальній площині назад з напругою м'язів попереку ДАС становить $6,00 \pm 0,4$, що на 40 % менше по відношенню до контролю і відповідає віку 80-90 років ($p \leq 0,001$). При нахилі тулуба в сагітальній площині вперед з напругою м'язів живота та попереку ДАС становить $4,60 \pm 0,40$, що на 54% менше по відношенню до контролю і відповідає віку 80-90 років ($p \leq 0,001$).

Висновки. Таким чином, в ході проведеного експерименту було встановлено несприятливий

вплив на ДАС під час спокійного дихання патологічних позуральних поз з відхиленням вісі тулуба в сагітальній площині. Встановлено, що найбільш несприятливим чином на показники дихальної аритмії серця (ДАС) впливає позуральна поза "а", для якої характерний підвищений тонус м'язів передньої черевної стінки з відхиленням вісі тулуба в сагітальній площині вперед. За шкалою біологічного віку Сметанкіна А.А. тривалість життя при перебуванні в цій позі зменшується в середньому на 20 років.

Перспективи подальших досліджень. Результати, отримані в ході дослідження, можуть бути використані для складання індивідуальних програм фізичної реабілітації особам похилого віку з серцево-судинними захворюваннями, а також удосконалення інструментальних засобів тренінгу діафрагмального дихання під контролем показників дихальної аритмії серця (ДАС). При проведенні дихального тренінгу додатково можуть бути використані БЗЗ - сенсори, які вкажуть на прояви м'язового дисбалансу.

References

1. Bazarnyy VF. *Ditya chelovecheskoe. Psikhofiziologiya razvitiya i regressa*. M, 2009. 328 s. [Russian].
2. Smetankin AA. Metod biologicheskoy obratnoy svyazi po dykhatelnoy aritmii serdtsa – put k normalizatsii tsentralnoy regulyatsii dykhatelnoy i serdechno-sosudistoy sistem. *Metodicheskoe posobie «Obshchie voprosy primeneniya metoda BOS»*. SPb: NOU «Institut biologicheskoy obratnoy svyazi», 2008. s. 81-98. [Russian].
3. Chien-Jung Chang, Ya-Chu Chen, Chih-Hsien Lee, Ing-Fang Yang, and Ten-Fang Yang. Posture and Gender Differentially Affect Heart Rate Variability of Symptomatic Mitral Valve Prolapse and Normal Adults. *Acta Cardiol Sin.* 2016; 32 (4): 467-6.
4. Nepal GB, Paudel BH. Effect of posture on heart rate variability in school children. *Med Coll J.* 2012; 14 (4): 298-302.
5. Thomas Hanna. *Somatics: Reawakening the Mind's Control of Movement, Flexibility, and Health*. Addison-Wesley, 1988. 162 p.
6. Koopman JJ, van Bodegom D, Maan AC, Li Z⁴, Ziem JB, Westendorp RG, Jukema JW. Heart rate variability, but not heart rate, is associated with handgrip strength and mortality in older Africans at very low cardiovascular risk. *A population-based study.* 2015; 187: 559-61. DOI: 10.1016/j.ijcard.2015.03.383.

УДК 612.213

ВЛИЯНИЕ ПОСТУРАЛЬНЫХ ПОЗ НА АВТОНОМНЫЕ МОДУЛЯЦИИ ВЕГЕТАТИВНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ ЛИЦ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА

Позмогова Н. В.

Резюме. В статье рассматриваются вопросы о негативном воздействии постральных поз, обусловленных хроническим мышечным напряжением с отклонением оси тела в сагиттальной плоскости, на сокращение видовой продолжительности жизни человека. При использовании аппаратуры БОС (биологической обратной связи), позволяющей регистрировать параметры дыхательной аритмии сердца (ДАС) в режиме реального времени, установлено, что наибольшее неблагоприятное воздействие на показатели дыхательной аритмии (ДАС) оказывает постральная поза с повышением тонуса мышц передней поверхности тела и наклоном тела вперед. Эту позу человек произвольно принимает во время дистресса. Результаты, полученные в ходе эксперимента, могут быть использованы при составлении индивидуальных программ физической реабилитации лицам пожилого возраста с сердечно-сосудистыми заболеваниями, а также усовершенствования инструментальных способов тренинга диафрагмального дыхания под контролем показателей дыхательной аритмии сердца. При проведении дыхательного тренинга по принципу биологической обратной связи дополнительно могут быть использованы БОС - сенсоры, которые укажут на проявление мышечного дисбаланса.

Ключевые слова: дыхательная аритмия, постральные позы, биологический возраст, биологическая обратная связь, мышечный дисбаланс.

UDC 612.213

Postural Postures' Influence on Autonomous Modulations of Vegetative Nervous System of the Elderly

Pozmogova N.

Abstract. The problem of finding ways to improve the specific life expectancy of a person is an acute issue all over the world. During the biological age increasing, number of people has significant deviations from normal postural condition of the body. The respiratory heart's arrhythmia is one of the functional indicators that reflect the coherence of the most important body systems' work, such as: respiratory and cardiovascular. The more severe respiratory arrhythmia is, the smaller biological age of a person. Indicator of the heart rate variability determines the work of vegetative nervous system and is associated with cardiovascular and nervous diseases. It was suggested that the results of respiratory arrhythmia changes caused by physical exercises depend on the body position and it is possible to distinguish between changes induced by physical activity in the parasympathetic and sympathetic section by measuring the parameters in different postures of the body.

The purpose of the study was to reveal the influence of static postures in dynamics with deviation of the body axis in the sagittal plane on autonomous modulations of vegetative nervous system that may reduce biological age of the elderly.

Object and methods of the study. The heart rate (HR) parameters in calm inhale and exhale when changing the position of the body in the sagittal plane in 10 elderly (70-72 years) males without apparent disorders of posture and diagnosed cardiovascular diseases were taken as the object of research. Biological feedback equipment that allowed recording the parameters of heart rate in inhale and exhale in real time was used to register HR. When conducting research in strictly vertical position of the body the respiratory arrhythmia was $10 \pm 0,32$, which according to the biological age scale of A. Smetankin corresponded to the age of 70. The output heart rate parameters in inhale and exhale were taken as control ones.

Results of research and their discussion. Data obtained in inhale during the experiment indicates statistically significant ($p \leq 0,001$) 5,7% reduction in heart rate with deviation of the body axis backward in the sagittal plane compared to the control one. It can be explained by a decrease in sympathetic section activity and induction of parasympathetic activity of vegetative nervous system. In exhale with deviation of the body axis in the sagittal plane forward and tension in the abdominal muscles, the heart rate is increased on 1,5%, with tension in the abdominal and lower back muscles - on 0,9% compared to the control ones. It can be explained by the activation of the sympathetic section of central nervous system. With deviation of the body axis in the sagittal plane, the heart rate is practically unchangeable.

Thus, the results of the experiment indicate that when there is a deviation of the body axis in the sagittal plane both forward and backward, the respiratory arrhythmia is significantly ($p \leq 0,001$) reduced compared to the control one. The body tilt in the sagittal plane forward with the tension in the abdominal muscles has the worst impact on the respiratory arrhythmia. At the same time, the respiratory arrhythmia is reduced on 66% compared

to the control one. The respiratory arrhythmia is $3,40 \pm 0,25$, which increases the biological age for almost 20 years and corresponds to the age of 90 years. With the body tilt in the sagittal plane backward and tension in the lower back muscles, the respiratory arrhythmia is $6,00 \pm 0,4$, which is 40% less compared to the control one and corresponds to the age of 80-90. When the body is tilted in the sagittal plane forward with the tension in the abdominal and lower back muscles, the respiratory arrhythmia is $4,60 \pm 0,40$, which is 54% compared to the control and corresponds to the age of 80-90.

Conclusions. Thus, during the experiment, negative impact of postural postures with deviation of the body axis in the sagittal plane both forward and backward on respiratory arrhythmia was revealed. It was established that postural condition characterized by hypertension of the muscles in the anterior surface of the body with deviation of the body axis in the sagittal plane forward has the most unfavorable impact on the parameters of respiratory arrhythmia. This is the posture taken by a person involuntary in distress situation. In case of staying in this posture, life expectancy decreases for an average of 20 years.

The results obtained during the study can be used for individual selection of physical rehabilitation means of the elderly with cardiovascular diseases during the rehabilitation program development, as well as improvement of tools for conducting diaphragmatic breathing training under the control of respiratory arrhythmia parameters. When conducting respiratory training the pressure sensors indicating the appearance of muscle imbalance can be used additionally.

Keywords: respiratory arrhythmia, postural postures, biological age, biological feedback, muscular imbalance.

Стаття надійшла 15.09.2017 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs02.05.132

УДК 691.175.5/.8:615.28:[579.61+519.6:531.3]

*Кондратюк В. М., Ковальчук В. П.,
Бектимірова Р. М., Фомін О. О.*

ВИВЧЕННЯ КІНЕТИКИ ВИДІЛЕННЯ ПРОТИМІКРОБНОЇ РЕЧОВИНИ З ПОЛІМЕРНИХ КОМПОЗИЦІЙ МІКРОБІОЛОГІЧНИМ МЕТОДОМ В ПОЄДНАННІ З МАТЕМАТИЧНИМ АНАЛІЗОМ

Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова

kondratuk2007@gmail.com

Для проведення скринінгу комбінацій нових полімерів та протимікробних засобів пропонується комбінувати бактеріологічний метод з математичним аналізом. Запропонований метод застосували для вивчення кінетики виділення декаметоксину з семи різних полімерних композицій на основі поліметилметакрилату або цинк-фосфатного цементу. Кінетику виділення декаметоксину з антисептичних бусин вивчали в умовах відмивання взірців ізотонічним розчином хлориду натрію методом «колодязів». Математичний аналіз провели за допомогою Excel Microsoft Office. З використанням такого методу кінетика виділення протимікробної речовини з полімерних композицій описується у вигляді математичних рівнянь, що дає змогу прогнозувати тривалість протимікробної ефективності та визначити кількість виділеної речовини. Отримані рівняння та графіки екскреції відображають закономірності, які залежать від фізико-хімічних властивостей складових речовин у полімерних композиціях.

Ключові слова: полімерна протимікробна композиція, фармакокінетика, декаметоксин.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дана робота є фрагментом НДР «Вивчення багатовекторності властивостей лікарського антимікробного препарату декаметоксину® та його лікарських форм», № держ. реєстрації 0115U006000.

Вступ. Полімерні антимікробні композиції використовуються у сучасній медицині для попередження інфікування виробів медичного призначення, в якості систем локальної доставки протимікро-

бних речовин, з лікувальною метою. Зокрема місцеве використання поліметилметакрилатних (ПММА) композицій насичених антибіотиками покращує результати лікування відкритих переломів [1]. Антимікробні речовини, що використовують в системах локальної доставки, які ще недавно ефективно впливали на збудників ранової інфекції, швидко втрачають свою ефективність, завдяки розповсюдженню полірезистентних мікроорганізмів [2]. Зростання кількості інфекційних ускладнень та важкість їх лікування підштовхує до розробки нових композицій з протимікробними властивостями. В якості матричного матеріалу для таких композицій використовують різноманітні за своїми фізико-хімічними властивостями сполуки, такі як кістковий цемент (поліметилметакрилат), сульфат або фосфат кальцію, гідроксилапатит, ряд синтетичних медичних полімерів. На ці матеріали адсорбують широкий перелік протимікробних речовин, що мають різну здатність до розчинення у матриці та біологічних рідинах [3].

На етапі доклінічного дослідження таких композицій постає питання визначення закономірностей виділення протимікробних речовин у оточуюче середовище. Існує ряд фотохімічних методів, які дозволяють встановити концентрацію речовин у елюаті, проте вони малодоступні та потребують додаткової кваліфікації. В нашому дослідженні для вивчення цього процесу ми використали мікробіологічний метод «колодязів» поєднавши його з математичним аналізом за допомогою Excel Microsoft Office. Такий спосіб дозволяє в числовому виразі описувати фармакокінетичні властивості нових сполук та проводити їх статистичне порівняння.

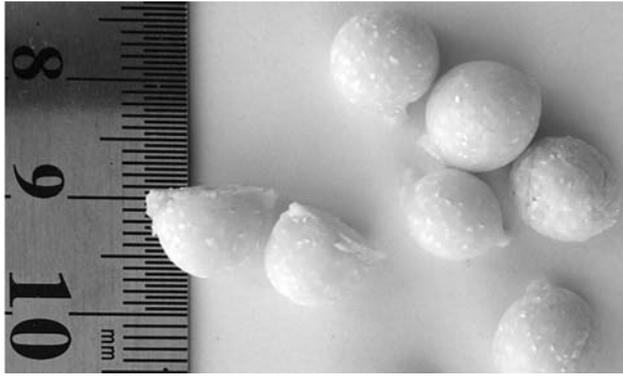


Рис. 1. Півсфери – бусини з поліметилметакрилату, біоситалу Синтекість БКС 11 та декаметоксину

Мета дослідження: розробити методику визначення кінетики виділення протимікробної діючої речовини з полімерної композиції з використанням мікробіологічних методів та математичного аналізу для оцінки ефективності сучасних засобів імплантаційної антисептики.

Об'єкт і методи дослідження. Було виготовлено 7 зразків полімерної антимікробної композиції з різним якісним складом. Композиції № I, II, III, IV, V являли собою суміш поліметилметакрилату (ПММА), біокомпозиту Синтекість (варіант БКС 11) та декаметоксину у різному співвідношенні. Основу композицій VI та VII становив цинк-фосфатний цемент (ЦФЦ), що використовується у якості пломбувального матеріалу у стоматології.

Кожна зі створених композицій відрізнялась за концентрацією антисептика декаметоксину, ступенем адсорбуючої здатності матричної основи та її здатністю до біодеградації у воді. Ці фактори є основними що впливають на виділення речовин з полімерних систем локальної доставки препаратів [4, 5]. Після змішування сухих компонентів сумішей до них додавали полімеризатор, а після затвердін-

ня отримували зразки у вигляді однакових півсфер - бусин. Ці антисептичні бусини використовували у якості зразків для подальших експериментів (рис. 1).

Кінетику виділення декаметоксину з антисептичних бусин вивчали в умовах відмивання зрізків ізотонічним розчином хлориду натрію методом «колодязів». Для цього антисептичні бусини інкубували у 1 мл ізотонічного розчину, в який виділявся декаметоксин з бусин і утворювався елюат. Метод «колодязів» заснований на дифузії досліджуваних препаратів в агаризоване поживне середовище. В чашки Петрі наливали 10 мл стерильного МПА. Після застигання шару на нього поміщали стерильні циліндри з нержавіючої сталі (висота 10 мм, внутрішній діаметр 6 мм) і заливали їх розплавленим інфікованим агаром об'ємом 15 мл. Інфікування агару проводили суспензією добової культури *S. aureus* 209 з розрахунку 500 тис. мікробних тіл на 1 мл. Після застигання другого шару агару циліндри виймали, до лунок, що утворилися, вносили по 0,05 мл елюату. Елюат відбирали через 2, 8, 12, 24, 48, 72, 96 годин перебування антисептичних бусин у ізотонічному розчині. Для визначення швидкості елюції декаметоксину з антисептичних бусин після відбору 0,05 мл елюату, проводили заміну ізотонічного розчину (рис. 2).

В одній чашці Петрі випробовували активність експериментальних зразків і контролю. Антимікробну активність кожного зразка вивчали у трикратному повторенні дослідів за зоною затримки росту навколо «колодязя». Зона затримки росту напряму залежить від концентрації декаметоксину у внесеному розчині або елюаті. В якості контролю використовували розведення декаметоксину з відомою концентрацією.

Результати досліджень та їх обговорення. За зонами затримки росту навколо контрольних



Рис. 2. Антибактеріальна активність елюату з полімерних композицій у першу (I), другу (II) та третю (III) добу відмивання. Метод «колодязів». (10, 20, 50, 100, 200 – концентрація декаметоксину (мкг/мл) у контрольних лунках для побудови калібровочної кривої. II, III, IV, V, VI – надписи коло лунок відповідають номерам полімерних композицій

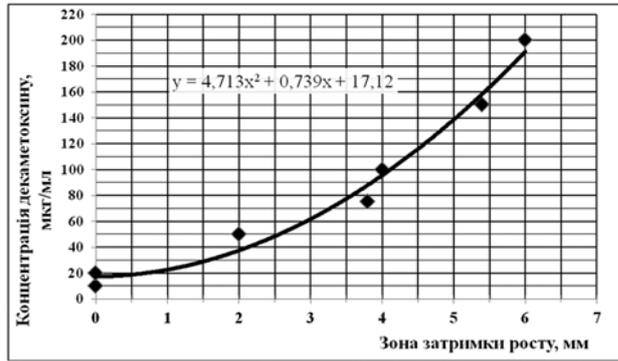


Рис. 3. Шкала перерахунку для визначення концентрації декаметоксину у елюаті. Достовірність апроксимації – $R^2 = 0,98$; $p = 0,0009$

лунок, в які вносили розчин декаметоксину у відомих концентраціях, побудовано калібровочну шкалу та формулу перерахунку (рис. 3).

Поєднання мікробіологічного методу «колодязів» та математичного аналізу дуже детально описує та ілюструє зміни у процесі виділення антисептичної речовини із створених композицій. Отримана формула дозволяє визначати концентрації декаметоксину, що міститься у кожному зразку елюату на різних етапах дослідження, прогнозувати зміни та передбачати кількість протимікробної речовини, що буде виділена через певний час. Так, встановлено, що найбільша кількість декаметоксину, виділяється у першу добу (рис. 4). Розрахунки та графіки віддзеркалюють як на кількість виділеного декаметоксину впливає його концентрація у полімерній композиції та матеріал матричної основи.

Такий метод дає змогу описати кінетику вивільнення декаметоксину з бусин поліноміальним рівнянням, розрахованим за допомогою Excel Microsoft Office. Наприклад для взірців, виготовлених з композиції № V воно має такий вигляд:

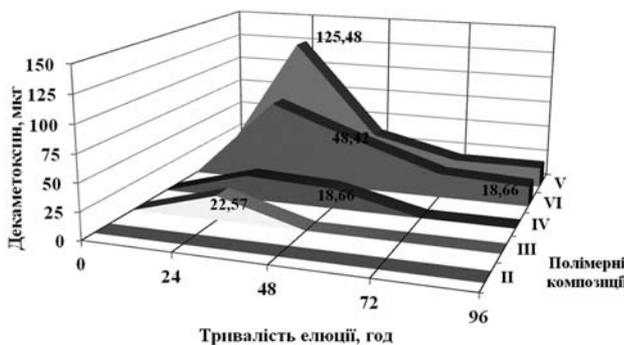


Рис. 4. Щодобова екскреція декаметоксину в умовах вимивання декаметоксину з композицій №№ III, IV, та VI, на основі Починаючи з другої доби зниження концентрації препарату відбувалось за моноекспоненціальним законом (Коефіцієнт апроксимації $R^2 = 0,92$)

$$[\text{Концентрація декаметоксину}] = 19,35x^3 - 187,2x^2 + 527,7x - 355,1$$

де x – кількість днів, протягом яких відбувалось вивільнення декаметоксину з антисептичних бусин (рис. 5).

Важливим у процесі створення композицій з антимікробними властивостями є отримання таких матеріалів, які тривало та рівномірно виділяли б у оточуюче середовище антисептичну речовину в концентраціях, достатніх для створення місцевого антисептичного режиму [6]. Різноманіття сучасних полімерів та хіміопрепаратів робить майже неосяжною кількість їх комбінацій. Дуже важливо на етапі лабораторного аналізу мати метод, який би дозволив провести скрінінг та обрати найбільш перспективні сполуки для вивчення на тваринах та в клініці. Саме залучення можливостей комп'ютерних програм дають змогу наочно проілюструвати та описати такі процеси, полегшити їх сприйняття.

Висновок. Наведені вище рівняння та графіки екскреції діючої речовини у рідку фазу відображають закономірності, обумовлені фізико-хімічними властивостями складових полімерної композиції. З використанням описаного методу кінетика виділення протимікробної речовини з полімерних композицій описується у вигляді математичних рівнянь, що дає змогу визначати концентрацію виділеної речовини в локусі розташування полімерної частки та прогнозувати тривалість підтримки антисептичного режиму у тканинах.

Перспективи подальших досліджень. Використання даного методу дозволить за короткий термін провести скрінінг полімерних композицій, матричною основою яких є полімерні матеріали різних хімічних груп, визначити, за якими закономірностями вивільнюються хіміотерапевтичні препарати, що відрізняються за протимікробним спектром, як ці процеси відбуваються при застосуванні їх комбінацій.

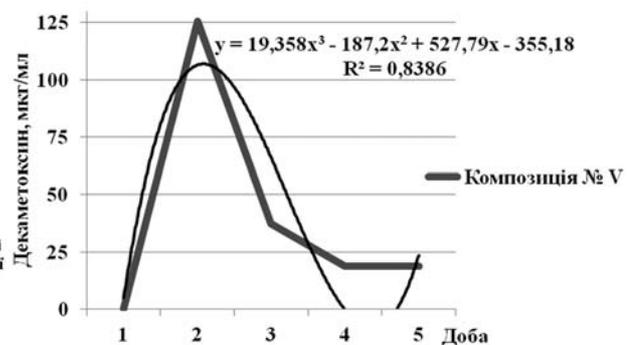


Рис. 5. Моделювання екскреції декаметоксину з композиції № V в умовах вимивання. Коефіцієнт апроксимації рівняння $R^2 = 0,84$

References

1. Ostermann PA., Seligson D., Henry SL. Local antibiotic therapy for severe open fractures. A review of 1085 consecutive cases. *J Bone Joint Surg Br.* 1995; 77: 93–7. PMID: 7822405.
2. Wallum TE, Yun HE, Rini EA, Carter K, Guymon CH, Akers KS, Tyner SD, White CE, Murray CK. Pathogens present in acute mangled extremities from afghanistan and subsequent pathogen recovery. *Mil Med.* 2015; 180 (1): 97–103. PMID: 25562864. DOI: 10.7205/MILMED-D-14-00301.
3. Privolnev VV, Rodin AV, Karakulina EV. Mestnoe primeneniye antibiotikov lechenii infektsiy kostnoy tkani. *Klin mikro-biol antimikrob khimioter.* 2012; 14 (2): 118–31.
4. Keng-Shiang Huang, Chih-Hui Yang, Shu-Ling Huang, Cheng-You Chen, Yuan-Yi Lu, Yung-Sheng Lin, Antonella Piozzi, Iolanda Francolini. Recent Advances in Antimicrobial Polymers: A Mini-Review. *Int J Mol Sci.* 2016 Sep; 17 (9): 1578. doi: 10.3390/ijms17091578 PMID: PMC5037843.
5. Martha Merchan, Jana Sedlarikova, Vladimir Sedlarik, Michal Machovsky, Jitka Svobodova, Petr Saha. Antibacterial polyvinyl chloride/antibiotic films: The effect of solvent on morphology, antibacterial activity, and release kinetics. *Journal of Applied Polymer Science.* 2010; 118: 2369–78. DOI: 10.1002/app.32185.
6. Yan Xue, Huining Xiao, Yi Zhang. Antimicrobial Polymeric Materials with Quaternary Ammonium and Phosphonium Salts. *Int J Mol Sci.* 2015; 16: 3626–55. doi:10.3390/ijms16023626.

УДК 691.175.5/.8:615.28:[579.61+519.6:531.3]

ИЗУЧЕНИЕ КИНЕТИКИ ВЫДЕЛЕНИЯ ПРОТИВОМИКРОБНОГО ВЕЩЕСТВА ИЗ ПОЛИМЕРНЫХ КОМПОЗИЦИЙ МИКРОБИОЛОГИЧЕСКИМ МЕТОДОМ В СОЧЕТАНИИ С МАТЕМАТИЧЕСКИМ АНАЛИЗОМ

Кондратюк В. Н., Ковальчук В. П., Бектимирова Р. М., Фомин А. А.

Резюме. Для проведения скрининга комбинаций новых полимеров и противомикробных средств предлагается комбинировать бактериологический метод с математическим анализом. Предложенный метод применили для изучения кинетики выделения декаметоксина из семи различных полимерных композиций на основе полиметилметакрилата или цинк-фосфатного цемента. Кинетику выделения декаметоксина из антисептических бусин изучали в условиях отмывания образцов физиологическим раствором методом «колодецев». Математический анализ провели с помощью Excel Microsoft Office. С использованием такого метода кинетика выделения противомикробного вещества из полимерных композиций описывается в виде математических уравнений, позволяет прогнозировать продолжительность противомикробной эффективности и определять количество выделенного вещества. Полученные уравнения и графики экскреции отражают закономерности, которые зависят от физико-химических свойств составляющих веществ в полимерных композициях.

Ключевые слова: полимерная противомикробная композиция, фармакокинетика, декаметоксин.

UDC 691.175.5/.8:615.28:[579.61+519.6:531.3]

Examination of the Kinetics of Antimicrobial Substance Release from Polymer Compounds by Using Microbiological Method in Conjunction with Mathematical Analysis

Kondratyuk V., Kovalchuk V., Bektimirova R., Fomin O.

Abstract. Antimicrobial agents that have recently been effective in the wound infections treatment are rapidly losing their effectiveness due to the development of microorganisms' resistance. New polymeric materials constantly appear, promising the creation of systems for the local delivery of chemotherapeutic agents. At the stage of such compounds' preclinical study, the question on the determination of patterns of antimicrobial release in the environment arises. Within current study, the microbiological "wells" method was used to examine antimicrobial excretion, accompanied with mathematical analysis using Microsoft Excel. The pharmacokinetic properties of new compounds can be numerically described and statistically compared by means of this method.

Materials and methods. Seven samples of a polymer antimicrobial compounds were made, which presented a mixture of polymethyl methacrylate (PMMA) or zinc phosphate cement, biocomposite Synthe-Bone and decamethoxin in different ratios.

Each of the created compounds was distinguished by the main factors influencing the substances' release from the polymeric systems of local drugs delivery, like: decamethoxin concentration, the adsorption capacity of the matrix base and its biodegradability in water.

Microbiological method of "wells" accompanied with mathematical analysis conducted by means of Microsoft Excel was used to describe the antimicrobial excretion.

Results. The antimicrobial activity of each sample was studied in triplicate repetition by the inhibition zone around the "well", which is directly dependent on the decamethoxin concentration in the solution. By inhibition zones around the control wells, where decamethoxin solution was put at known concentrations, a calibration scale and a conversion formula were constructed. This formula allows us numerically describe the pharmacokinetic properties of new compounds and carry out their statistical comparison. The kinetics of decamethoxin release from certain samples has been described by a polynomial equation that allows to predict the duration of the antibacterial effect of the compounds and to calculate the amount of the drug released at established intervals.

Conclusions. Using this method, the kinetics of antimicrobial substance release is described through mathematical equations, which allows predicting the duration of antimicrobial efficacy and determining the amount of the released substance. The equations and graphs of decamethoxin excretion reflect patterns that depend on the physico-chemical properties of the constituents in the polymer compounds.

Keywords: polymer antimicrobial compounds, pharmacokinetics, decamethoxin.

Стаття надійшла 19.09.2017 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

СОЦІАЛЬНА МЕДИЦИНА, ОРГАНІЗАЦІЯ ТА УПРАВЛІННЯ ОХОРОНОЮ ЗДОРОВ'Я

DOI: 10.26693/jmbs02.05.137

УДК 614.2:616.12-008.331.1-055.1/.2-053.8/.86-036.2

*Лашкул З. В., Курочка В. Л., Бібик І. Г.,
Чемирисов В. В., Авраменко В. С.*

ПОРІВНЯЛЬНИЙ АНАЛІЗ ФАКТОРІВ РИЗИКУ У ЧОЛОВІКІВ ТА ЖІНОК ПРАЦЕЗДАТНОГО ВІКУ, ХВОРИХ НА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ

ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України»

tataozo24@gmail.com

Гіпертонічна хвороба заслуговує на першочергову увагу не лише з медико-соціальної точки зору, а й виходячи з реальних можливостей впливу на неї. На регіональному та місцевому рівнях необхідно провести детальний аналіз, який включає стан здоров'я населення та причини нерівності за показниками здоров'я серед різних категорій населення, насамперед артеріальної гіпертензії, яка в структурі всіх захворювань системи кровообігу становить до 48%. Серед факторів ризику, що впливають на захворюваність і смертність від гіпертонічної хвороби, найбільший вплив мають, за думкою респондентів-чоловіків, куріння, їжа з високим вмістом тваринних жирів, малорухливий спосіб життя, безсоння, надмірна вага, надмірне вживання алкоголю, а респонденти-жінки зазначили передусім малорухливий спосіб життя, надмірну вагу та їжу з високим вмістом тваринних жирів. Переважна більшість респондентів не приділяє своєму здоров'ю належної уваги, постійно вживають призначені лікарями гіпотензивні засоби менше половини респондентів. Вивчення та аналіз факторів, що призводять до виникнення гіпертонічної хвороби показали, що для їх профілактики та зниження рівня захворюваності необхідно розробити систему заходів, спрямованих на поліпшення організації системи профілактики та стимулювання готовності пацієнтів виконувати рекомендації лікаря.

Ключові слова: аналіз, фактори ризику, чоловіки, жінки, працездатний вік, гіпертонічна хвороба.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота є фрагментом НДР «Медико-соціальне обґрунтування удосконалення роботи лікаря загальної практики/сімейної медицини в умовах реформування галузі охорони здоров'я», № державної реєстрації 0113U001603

Вступ. Гіпертонічна хвороба (ГХ) – головний фактор ризику розвитку хвороб системи кровообігу та є нозологічною одиницею, яка заслуговує на першочергову увагу не лише з медико-соціальної точки зору, а й виходячи з реальних можливостей впливу на неї [1, 2]. Від артеріальної гіпертензії (АГ) страждає близько 25% дорослого населення світу, поширеність, за прогнозами, у 2025 році зросте до 1,5 млрд. осіб, а 7,6 млн передчасних смертей (близько 13,5% від загального числа), 54% інсультів і 47% подій, викликаних ішемічною хворобою серця, виникає внаслідок високого артеріального тиску [6].

За період 1999–2013 рр. в Україні зросли показники виявлення хворих з артеріальною гіпертензією, цереброваскулярною патологією (у тому числі і асоційованою з АГ); спостерігається тенденція до зниження показників поширеності інсультів серед дорослих і працездатних, в т.ч. і асоційованих з АГ. Смертність від судинних уражень мозку зменшилась на 12,9% (серед працездатного віку – на 23,2%); від інсультів показник значно зріс у дорослих (22,6%), але незначно зменшився у працездатних (–2,2%) [3].

На регіональному та місцевому рівнях необхідно провести детальний аналіз, який включає стан

здоров'я населення та причини нерівності за показниками здоров'я серед різних категорій населення, стан ресурсного і технологічного забезпечення системи громадського здоров'я, доступність (фізична, фінансова) та якість послуг громадського здоров'я, рівень впливу системи громадського здоров'я на медико-демографічну ситуацію в регіоні. У ході проведення комунікацій з громадського здоров'я комунікатори мають передбачити: – створення основного джерела інформації розрахованого на всі рівні управління та різні цільові групи комунікативного впливу; – донесення диференційованої інформації до цільових груп комунікативного впливу; – формування громадської думки та поведінки населення щодо відповідального ставлення до особистого здоров'я, усунення факторів негативно впливу на здоров'я та своєчасного звернення за медичною допомогою [5, 8, 9].

Аналіз соціально-економічних збитків від захворюваності, втрат держави на виплату допомоги у зв'язку з тимчасовою непрацездатністю та інвалідністю, передчасною смертністю від хвороб системи кровообігу (ХСК) є важливим кроком до обґрунтування необхідності прийняття заходів на державному та регіональному рівні щодо профілактики цих захворювань, насамперед артеріальної гіпертензії, яка в структурі всіх захворювань системи кровообігу становить до 48%. Отримані дані дають підставу стверджувати, що стаціонарне та амбулаторне лікування пацієнтів з ХСК є тяжким фінансовим тягарем для хворого і його сім'ї [4, 10].

Однією з актуальних проблем є встановлення чинників, які впливають на формування певного рівня комплаєнса. У цьому контексті особлива роль належить різноманітним психологічним факторам, які опосередковують ефективність лікувально-реабілітаційних заходів. На теперішній час залишається невирішеною низка складних теоретичних і практичних питань, пов'язаних із комплаєнсом пацієнтів із гіпертонічною хворобою, а саме: не визначено домінуючі типи комплаєнса, відсутні систематизовані уявлення щодо закономірностей його формування та не виділено основні психологічні фактори, які впливають на його функціонування [7, 11, 12].

Мета дослідження: вивчення та порівняльний аналіз факторів ризику у чоловіків та жінок працездатного віку, хворих на гіпертонічну хворобу.

Об'єкт і методи дослідження: система профілактики артеріальної гіпертензії у працездатного населення. У ході дослідження використано наступні методи: статистичний, експертних оцінок, анкетування, соціологічний.

Результати дослідження та їх обговорення. За для цілей дослідження на кафедрі соціальної медицини, організації і управління охороною

здоров'я та медико-соціальної експертизи було розроблено анкету «Карта хворого на гіпертонічну хворобу» яка включає 20 питань до респондентів. Дослідженню піддані відповіді 290 респондентів (чоловіків та жінок працездатного віку). Серед них було 169 чоловіків та 121 жінка, хворих на гіпертонічну хворобу. Проведеним дослідженням встановлено, що найбільшу питому вагу мали респонденти з загальним стажем роботи 15-20 років, у чоловіків 52,6%, а у жінок 49,9% відповідно. Серед респондентів працюють розумово 57,4% чоловіків і 76,0% жінок, а переважно сидяча робоча поза має місце у 55,0% та 66,1%, відповідно. Вищу освіту мають 33,7% чоловіків та 37,2% жінок, а середню спеціальну - 40,2% та 37,2%. На свої незадовільні соціально побутові умови вказало 4,1% чоловіків та 14,9% жінок, в шлюбі було 65,7% чоловіків та 47,9% жінок.

Найбільшого впливу на здоров'я людей, на думку всього загалу респондентів, доводиться очікувати від поведінкового зусилля самої людини (65%), далі йдуть умови життя, умови праці, спадковість, рівень розвитку медицини (35%).

Серед факторів ризику, що впливають на захворюваність і смертність від гіпертонічної хвороби, за думкою респондентів-чоловіків, найбільший вплив мають куріння (56,2%), їжа з високим вмістом тваринних жирів (42,0%), малорухливий спосіб життя (34,3%), безсоння (31,9%), надмірна вага (30,2%), надмірне вживання алкоголю (29,6%), часті емоційні стреси (29,2%). Респонденти-жінки зазначили наступні фактор ризику, що впливають на захворюваність і смертність від гіпертонічної хвороби: малорухливий спосіб життя (58,7%), надмірна вага (36,7%), їжа з високим вмістом тваринних жирів (29,7%), безсоння (15,7%), часті емоційні стреси (9,9%), надмірне вживання алкоголю (7,4%), куріння (3,3%). За давністю захворювання найбільшу питому вагу мав період 5-10 років у чоловіків (20,1%), а у жінок 20 років і більше (28,9%). За останній рік 44,9% чоловіків і 54,6% жінок мали тимчасову непрацездатність за гіпертонічною хворобою. Відносно своєчасності встановлення діагнозу позитивно відповіло 70,4% респондентів-чоловіків та 77,7% респондентів-жінок, при цьому діагноз гіпертонічної хвороби вперше встановлено в амбулаторних умовах у 66,9% чоловіків і в 69,4% жінок, а лікарями швидкої медичної допомоги серед 15,4% чоловіків і 13,2% жінок. На наявність в анамнезі цукрового діабету вказало 2,9% респондентів-чоловіків та 8,3% респондентів-жінок. Постійно вживають гіпотензивні засоби 42,0% чоловіків і 33,1% жінок, при цьому регулярно проходять диспансеризацію лише 18,9% чоловіків і 9,1% жінок, а в повному обсязі 10,1% та 9,1%, відповідно.

Висновки

1. Серед факторів ризику, що впливають на захворюваність і смертність від гіпертонічної хвороби, найбільший вплив мають, за думкою респондентів-чоловіків, куріння (56,2%), їжа з високим вмістом тваринних жирів (42,0%), малорухливий спосіб життя (34,3%), безсоння (31,9%), надмірна вага (30,2%), надмірне вживання алкоголю (29,6%), часті емоційні стреси (29,2%), а респонденти-жінки зазначили малорухливий спосіб життя (58,7%), надмірну вагу (36,7%) та їжу з високим вмістом тваринних жирів (29,7%).
2. Переважна більшість респондентів не приділяє своєму здоров'ю належної уваги, постійно вживають призначені лікарями гіпотензивні засоби тільки 42,0% чоловіків і 33,1% жінок, при цьому регулярно проходять диспансеризацію лише 18,9% чоловіків і 9,1% жінок, а в повному обсязі 10,1% та 9,1%, відповідно.
3. Близько 50% респондентів, як чоловіків так і жінок мали тимчасову непрацездатність за гіперто-

нічною хворобою протягом року, а встановлення діагнозу було своєчасним лише у 70,4% респондентів-чоловіків та в 77,7% респондентів-жінок, при цьому діагноз гіпертонічної хвороби вперше встановлено лікарями швидкої медичної допомоги серед 15,4% чоловіків і 13,2% жінок.

Таким чином, вивчення та аналіз факторів, що призводять до виникнення гіпертонічної хвороби показали, що для їх профілактики та зниження рівня захворюваності необхідно розробити систему заходів, спрямованих на поліпшення організації системи профілактики артеріальної гіпертензії та стимулювання готовності пацієнтів виконувати рекомендації лікаря і їх схильності до лікування.

Перспективи подальших досліджень.

Планується поглиблене вивчення факторів ризику, що впливають на захворюваність і смертність від гіпертонічної хвороби для організації належної системи профілактики артеріальної гіпертензії в закладах системи охорони здоров'я.

References

1. Golyachenko OM, Golyachenko AO. Demografichni protsesi v Ukraini v roki nezalezhnosti. *Visnik naukovikh doslidzhen. Ternopil'ska derzhavna medichna akademiya im IYa Gorbachevskogo*. 2011; 4: 38–41. [Ukrainian].
2. Gorbash IM, Smirnova IP, Kvasha OO, Dorogoy AP. Otsinka effektivnosti «Programi profilaktiki i likuvannya arterialnoy gipertenziyi v Ukraini» za danimi epidemiologichnikh doslidzhen. *Arterialnaya gipertenziya*. 2010; 6 (14): 51–82. [Ukrainian].
3. Lashkul ZV. Osoblivosti epidemiologiyi arterialnoy gipertenziyi ta yiyi uskladnen na regionalnomu rivni z 1999 po 2013 roki. *Suchasni medichni tekhnologiyi*. 2014; 2: 134–41. [Ukrainian].
4. Lashkul ZV. Ekonomichni zbitki vid zakhvoryuvanosti naselennya na arterialnu gipertenziyu ta asotsiyovani z neyu khvorobi u Zaporizkiy oblasti. *Ekonomika i pravo okhoroni zdorov'ya*. 2015; 1 (1): 26–30. [Ukrainian].
5. Lashkul ZV, Perev'yazkina MV, Kurochka VL. Deyaki faktori riziku ta progresuvannya sertsevo-sudinnikh zakhvoryuvan sered pratsezdannogo naselennya Zaporizkogo regionu. *Aktualni pitannya medichnoy nauki ta praktiki*. 2015; 1 (2/82): 166–72. [Ukrainian].
6. *Mediko-demografichna situatsiya ta osnovni pokazniki medichnoy dopomogi naselennyu v regionalnomu aspekti: 2012 rik*. MOZ Ukraini, DU «Ukrayinskiy institut strategichnikh doslidzhen MOZ Ukraini», Kiyiv, 2013. r. 190 s. [Ukrainian].
7. Perev'yazkina MV, Bibik IG, Kurochka VL. Profilaktika yak strategichniy napryam pidvishchennya rivnya gromad'skogo zdorov'ya. *Suchasni medichni tekhnologiyi*. 2016; 2 (29): 87–93. [Ukrainian].
8. Slabkiy GO, Shafranskiy VV, Mironyuk IS, Kachala LO, Ratanina OM, i dr. Informatsiyno-roz'yasnyvalna diyalnist, komunikatsiya ta sotsialna mobilizatsiya v interesakh zdorov'ya naselennya v ramkakh sistemi gromad'skogo zdorov'ya. *Ukrayina. Zdorov'ya natsiyi*. 2017; 3: 246–54. [Ukrainian].
9. Slabkiy GO, Znamenska MA. Organizatsiya profilaktichnoy roboti likaryami zagalnoy praktiki-simeynimi likaryami. *Aktualni problemi suchasnoy meditsini: Visnik ukrayinskoyi medichnoy stomatologichnoy akademiyi*. 2015; 15 (2/50): 150–6. [Ukrainian].
10. Shevchenko MV. Neinfektsiyi zakhvoryuvannya: mediko-sotsialna znachushchist, pov'yazani z nimi mediko-sotsialni vtrati ta ekonomichni zbitki. *Visnik problem biologiyi i meditsini*. 2015; 3: 34–9. [Ukrainian].
11. Shestopalova LF, Goretska AM. Osoblivosti komplayensa u patsiyentiv iz gipertonichnoyu khvoroboyu. *Med psikhologiya*. 2014; 2: 41–5. [Ukrainian].
12. Kleinsinger F. Working with the noncompliant patient. *The Permanente Journal*. 2010; 14 (1): 54. PMID: PMC2912714.

УДК 614.2:616.12-008.331.1-055.1/.2-053.8/.86-036.2

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ФАКТОРОВ РИСКА У МУЖЧИН И ЖЕНЩИН ТРУДОСПОСОБНОГО ВОЗРАСТА ПРИ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ

Лашкул З. В., Курочка В. Л., Бибик И. Г., Чемирисов В. В., Авраменко В. С.

Резюме. Гипертоническая болезнь заслуживает первоочередного внимания не только с медико-социальной точки зрения, но и исходя из реальных возможностей влияния на нее. На региональном и

местном уровнях необходимо провести детальный анализ, включающий состояние здоровья населения и причины неравенства по показателям здоровья среди различных категорий населения, прежде всего по артериальной гипертензии, которая в структуре всех заболеваний системы кровообращения составляет до 48%. Среди факторов риска, влияющих на заболеваемость и смертность от гипертонической болезни, наибольшее влияние имеют, по мнению респондентов-мужчин, курение, пища с высоким содержанием животных жиров, малоподвижный образ жизни, бессонница, избыточный вес, чрезмерное употребление алкоголя, а респонденты-женщины отметили прежде всего малоподвижный образ жизни, избыточный вес и пищу с высоким содержанием животных жиров. Подавляющее большинство респондентов не уделяет своему здоровью должного внимания, постоянно употребляют назначенные врачами гипотензивные средства меньше половины респондентов. Изучение и анализ факторов, приводящих к возникновению гипертонической болезни показали, что для их профилактики и снижения уровня заболеваемости необходимо разработать систему мероприятий, направленных на улучшение организации системы профилактики и стимулирования готовности пациентов выполнять рекомендации врача.

Ключевые слова: анализ, факторы риска, мужчины, женщины, трудоспособный возраст, гипертоническая болезнь.

UDC 614.2:616.12-008.331.1-055.1/.2-053.8/.86-036.2

Comparative Analysis of Risk Factors in Men and Women of a Labor Age with Hypertension Disease

Lashkul Z. V., Kurochka V. L., Bibik I. G., Chemirisov V. V., Avramenko V. S.

Abstract. Hypertensive disease deserves priority attention not only from a medico-social point of view, but also based on real possibilities of influencing it. At the regional and local levels, a detailed analysis is needed, including the health status of the population and the causes of health inequalities among various population groups, in particular hypertension, which in the structure of all diseases of the circulatory system is up to 48%. One of the actual problems is the establishment of factors that affect the formation of a certain level of compliance. At present, a number of complex theoretical and practical issues related to the compliance of patients with essential hypertension remain unresolved, namely: the dominant types of compliance are not defined. Moreover, there are no systematized ideas about the patterns of its formation and the basic psychological factors affecting its functioning are not identified.

The purpose of the study is theoretical and comparative analysis of risk factors in men and women of working age with hypertensive disease.

Object and methods of research: a system for preventing arterial hypertension in the able-bodied population. In the course of the research, the following methods were used: statistical, expert assessments, questioning, sociological.

For the purpose of research we made up a questionnaire for 20 questions at the Department of Social Medicine, organization and management of public health services and medical and social expertise. The study was subjected to the answers of 290 respondents (men and women of working age). Among them were 169 men and 121 women suffering from hypertension. Among the risk factors that affect morbidity and mortality from hypertension, according to the opinion of male respondents, smoking (56.2%), food with a high content of animal fats (42.0%), sedentary lifestyle (34, 3 %), insomnia (31.9%), overweight (30.2%), excessive alcohol consumption (29.6%), stresses (29.2%). Female respondents noted the following risk factors that affect morbidity and mortality from hypertension: sedentary lifestyle (58.7%), overweight (36.7%), foods high in animal fat (29.7%), insomnia (15.7%), stress (9.9%), excessive alcohol consumption (7.4%), and smoking (3.3%). After the prescription of the disease, the period of 5-10 years for men (20.1%) was the longest, while for women (28.9%) it was 20 years. Over the past year, 44.9% of men and 54.6% of women had temporary disability due to hypertension. 70.4% of male respondents and 77.7% of female respondents responded positively to the timeliness of the diagnosis, while the diagnosis of hypertension was first established in outpatient settings in 66.9% of men and in 69.4% of women. They constantly take antihypertensive drugs 42.0% of men and 33.1% of women, only 18.9% of men and 9.1% of women regularly undergo medical examination, and in full 10.1% and 9.1% respectively.

The study and analysis of the factors leading to the emergence of hypertension have shown that in order to prevent and reduce the incidence of diseases it is necessary to develop a system of measures aimed at improving the organization of the system for the prevention of hypertension and encouraging patients to fulfill the doctor's recommendations and their propensity to treat.

Keywords: analysis, risk factors, men, women, working age, hypertension.

Стаття надійшла 15.09.2017 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs02.05.141

УДК 616.31-08-039.71

Біда А. В., Романова Ю. Г.

ДИНАМІКА МАРКЕРІВ ЗАПАЛЕННЯ У РОТОВІЙ РІДИНІ ХВОРИХ НА ХРОНІЧНУ ГЕРПЕТИЧНУ ІНФЕКЦІЮ ПІСЛЯ ДЕНТАЛЬНОЇ ІМПЛАНТАЦІЇ У ВІДДАЛЕНИХ ТЕРМІНАХ СПОСТЕРЕЖЕННЯ

Одеський національний медичний університет

prof.romanova@gmail.com

У статті розглянуто питання динаміки біохімічних та імунологічних маркерів запалення у ротовій рідині хворих на хронічну герпетичну інфекцію через 6 та 12 місяців після дентальної імплантації. Під час проведення обстеження хворих у ротовій рідині до імплантації, через 6 та 12 місяців після неї було визначено вміст глікопротеїнів, сіалових кислот, ІЛ-1, ІЛ-4 та ІЛ-6. У першій групі хворих (n=35) вміст глікопротеїнів у ротовій рідині до дентальної імплантації був збільшений порівняно з контрольною групою на 36,4 %, сіалових кислот – на 47,0 %, ІЛ-1 та ІЛ-6 у 2,6 рази та на 35,5 % відповідно. Через 6 місяців після імплантації вміст глікопротеїнів зменшився на 28,0 %, сіалових кислот – на 22,8 %, ІЛ-1 – на 50,9 %, ІЛ-6 – на 23,5 % порівняно з показниками до імплантації. Через 12 місяців вміст глікопротеїнів у ротовій рідині знизився на 26,3 %, сіалових кислот – на 21,3 %, ІЛ-1 – на 58,8 %, ІЛ-6 – на 29,6 % порівняно з показниками до імплантації. У другій групі пацієнтів (n=35) вміст у ротовій рідині глікопротеїнів був збільшений на 40,9 %, сіалових кислот – на 49,3 %, ІЛ-1 – у 2,6 рази, ІЛ-6 – на 39,3 % порівняно з показниками контрольної групи. Через 6 місяців вміст глікопротеїнів був знизений на 30,0 %, сіалових кислот – на 37,5 %, ІЛ-1 – на 60,7 %, ІЛ-6 – на 28,4 % порівняно з показниками до імплантації. Через 12 місяців вміст глікопротеїнів у ротовій рідині знизився на 26,8 %, сіалових кислот – на 35,5 %, ІЛ-1 – на 59,6 %, ІЛ-6 – на 31,2 % порівняно з показниками до імплантації. В обох групах хворих вміст ІЛ-4 через 6 та 12 місяців після імплантації не змінювався. Через 6 і 12 місяців після проведення

імплантації вміст лабораторних показників у ротовій рідині не відрізнявся від контрольної групи. Проте слід відзначити, що у другій групі пацієнтів, де було застосовано лікувально-профілактичний комплекс, вміст сіалових кислот через 6 та 12 місяців був нижче, ніж у першій групі в ті самі терміни спостереження. Також вміст в ротовій рідині ІЛ-1 у другій групі пацієнтів через 12 місяців був нижче, ніж у першій. При застосуванні хворим лікувально-профілактичного комплексу на основі антиоксидантів з протизапальними властивостями, через 6 місяців після дентальної імплантації рівень сіалових кислот у ротовій рідині був нижчий на 17,8 %, ІЛ-1 – на 19,2 %, через 12 місяців – на 16,7 % на порівняно з аналогічними показниками у першій групі, де лікувально-профілактичний комплекс не застосовували. Через 6 та 12 місяців після дентальної імплантації у пацієнтів обох груп відзначалася стабілізація гомеостазу ротової порожнини, що свідчить про відсутність метаболічних порушень у ротовій порожнині пацієнтів із хронічною герпетичною інфекцією у віддалених термінах спостереження після дентальної імплантації.

Ключові слова: хронічна герпетична інфекція, дентальна імплантація, ротова рідина, глікопротеїни, сіалові кислоти, інтерлейкіни, лікувально-профілактичний комплекс.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дослідження проводилося в рамках науково-дослідної роботи «Розробка методів діагностики, лікування і профілактики захворювань тканин пародонту та слизової оболонки

порожнини рота у хворих із системними порушеннями гомеостазу», № держ. реєстрації 0115U06642.

Вступ. Найбільш частими інфекційними агентами, які спричиняють ураження слизової оболонки ротової порожнини, є вірусні інфекції, зокрема, герпесвірусна [1, 2]. Симптоми герпетичного стоматиту пов'язані із станом імунної системи, яка безпосередньо впливає на розвиток інфекційного процесу при герпесі шляхом збільшення активності тих чи інших компонентів. Здатність вірусу герпесу до персистенції, незважаючи на його високу імуногенність, вказує на те, що вірус може не спричиняти активну імунну відповідь [3]. Разом з тим, продукція і секреція прозапальних цитокінів (ІЛ-1, -6, -8, фактору некрозу пухлин-альфа) відносяться до найбільш ранніх імунних реакцій при герпесвірусній інфекції та мають подальший вплив на специфічну імунну відповідь [4]. Цітокіни можуть вигравати важливу роль в усуненні вірусу, а також підтриманні гомеостазу шляхом репарації та захисту клітин від пошкодження [5]. Також відомо, що наявність хронічних захворювань, які перебігають з імунозапальними реакціями, сприяють формуванню особливостей цитокінової регуляції запально-деструктивних змін у пародонті [6–8]. Таким чином, можна вважати актуальним напрям досліджень щодо встановлення імунозапальних порушень та ступеня репаративних процесів в ротовій порожнині у хворих на хронічну герпетичну інфекцію після проведення дентальної імплантації та відновного лікування на основі лікувально-профілактичного комплексу місцевої дії.

Мета дослідження – визначити лабораторні зміни у ротовій рідині у хворих на хронічний герпесвірусний стоматит через 6 та 12 місяців після дентальної імплантації.

Об'єкт і методи дослідження. Дослідження проводились з 2015 по 2017 рр. на базі кафедри терапевтичної стоматології Одеського національ-

ного медичного університету та відділу лабораторної діагностики та імунології ДУ «Інститут патології хребта та суглобів ім. проф. М.І. Ситенка НАМН України» (свідоцтво про атестацію № 100–287/2015 від 20.11.2015 р). Було обстежено 70 хворих на хронічну герпетичну інфекцію у віці від 18 до 45 років. Всіх хворих було розділено на дві групи: у першій групі (n=35) було проведено дентальну імплантацію із базовим лікуванням; у другій (n=35) застосовували лікувально-профілактичний комплекс із включенням протівірусного препарату Аміксин (напередодні встановлення імплантів за 7 днів та 21 день у післяопераційному періоді) та імунокоректор мукозальний гель «Квертулін» (у післяопераційному періоді 21 день). Лікувально-профілактичний комплекс призначали курсом 2 рази в рік протягом 14 днів. Контрольну групу складала 35 осіб, обстежених згідно програми профілактичної санації. Під час проведення обстеження хворих у ротовій рідині до імплантації, через 6 та 12 місяців після неї було визначено вміст глікопротеїнів за методом О.П. Штенберга та Я.Н. Доценко, сіалових кислот – методом Гесса [9]. Концентрацію ІЛ-1, ІЛ-4, ІЛ-6 в ротовій рідині пацієнтів визначали за методом твердофазового «сендвіч»-варіанту імуноферментного аналізу з використанням діагностичних наборів «Вектор-Бест» (Новосибірськ, Росія). Вимірювання проводили при довжині хвилі λ=450 нм для усіх вищезазначених цитокінів.

Усі досліді проводили у відповідності до Конвенції Ради Європи «Про захист прав людини і людської гідності в зв'язку з застосуванням досягнень біології та медицини: Конвенція про права людини та біомедицину (ETS № 164)» від 04.04.1997 р і Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації (2008 г.). Кожен пацієнт підписував інформовану згоду на участь у дослідженні.

Таблиця 1 – Біохімічні та імунологічні маркери ротової рідини у хворих на хронічну герпетичну інфекцію після дентальної імплантації без застосування лікувально-профілактичного комплексу (Ме, %25 – %75)

Лабораторні маркери	Контрольна група, n=35	Група хворих № 1, n=35		
		До імплантації	Через 6 місяців	Через 12 місяців
Глікопротеїни, г/л	2,20 2,10 – 2,35	3,00 * 2,65 – 3,20	2,16 ◊ 1,88 – 2,35	2,21 ◊ 1,91 – 2,40
Сіалові кислоти, ммоль/л	0,134 0,105 – 0,165	0,197 * 0,187 – 0,215	0,152 ◊ 0,141 – 0,163	0,155 ◊ 0,144 – 0,166
ІЛ-1, пг/мл	121,3 110,5 – 127,6	315,0 * 286,0 – 335,0	154,6 ◊ 141,3 – 178,7	129,8 ◊ 118,7 – 150,1
ІЛ-6, пг/мл	214,0 178,5 – 239,9	290,0 * 273,0 – 317,0	221,9 ◊ 194,6 – 246,1	204,1 ◊ 179,1 – 226,4
ІЛ-4, пг/мл	11,40 8,83 – 13,60	11,30 10,00 – 11,80	12,50 11,50 – 13,80	11,50 10,60 – 12,70

Примітки: * – вірогідно за Вілкоксоном порівняно з показниками контрольної групи; ◊ – вірогідно за Вілкоксоном порівняно з показниками до імплантації.

Таблиця 2 – Лабораторні маркери ротової рідини у хворих на хронічну герпетичну інфекцію після дентальної імплантації із застосуванням лікувально-профілактичного комплексу (Me, %25 – %75)

Лабораторні маркери	Контрольна група, n=35	Група хворих № 2, n=35		
		До імплантації	Через 6 місяців	Через 12 місяців
Глікопротеїни, г/л	2,20 2,10 – 2,35	3,10 * 2,70 – 3,20	2,17 ◊ 1,96 – 2,35	2,27 ◊ 2,02 – 2,46
Сіалові кислоти, ммоль/л	0,134 0,105 – 0,165	0,200 * 0,185 – 0,213	0,125 ◊ 0,112 – 0,134	0,129 ◊ 0,115 – 0,138
ІЛ-1, пг/мл	121,3 110,5 – 127,6	318,0 * 294,0 – 345,5	124,9 ◊ 112,7 – 136,2	128,6 ◊ 116,1 – 140,2
ІЛ-6, пг/мл	214,0 178,5 – 239,9	298,0 * 278,5 – 312,9	213,4 ◊ 203,9 – 230,0	204,9 ◊ 195,7 – 220,8
ІЛ-4, пг/мл	11,40 8,83 – 13,60	11,20 10,30 – 11,90	12,30 11,30 – 13,00	11,20 10,50 – 12,20

Примітки: * – вірогідно за Вілкосоном порівняно з показниками контрольної групи; ◊ – вірогідно за Вілкосоном порівняно з показниками до імплантації.

Статистичний аналіз даних був здійснений за допомогою програмних пакетів Microsoft Excel XP та Statsoft Statistica 6.0. Порівняння груп пацієнтів у динаміці проводилося за непараметричним критерієм Вілкосона із визначенням медіани (Me) та процентилів (%25 – %75) [10].

Результати досліджень та їх обговорення. У першій групі хворих вміст глікопротеїнів у ротовій рідині до дентальної імплантації був збільшений порівняно з контрольною групою на 36,4 %, сіалових кислот – на 47,0 %, ІЛ-1 та ІЛ-6 у 2,6 рази та на 35,5 % відповідно. Через 6 місяців після імплантації вміст глікопротеїнів зменшився на 28,0 %, сіалових кислот – на 22,8 %, ІЛ-1 – на 50,9 %, ІЛ-6 – на 23,5 % порівняно з показниками до імплантації. Через 12 місяців вміст глікопротеїнів у ротовій рідині знизився на 26,3 %, сіалових кислот – на 21,3 %, ІЛ-1 – на 58,8 %, ІЛ-6 – на 29,6 % порівняно з показниками до імплантації (**табл. 1**).

У другій групі пацієнтів вміст у ротовій рідині глікопротеїнів був збільшений на 40,9 %, сіалових кислот – на 49,3 %, ІЛ-1 – у 2,6 рази, ІЛ-6 – на 39,3 % порівняно з показниками контрольної групи. Через 6 місяців вміст глікопротеїнів був знижений на 30,0 %, сіалових кислот – на 37,5 %, ІЛ-1 – на 60,7 %, ІЛ-6 – на 28,4 % порівняно з показниками до імплантації. Через 12 місяців вміст глікопротеїнів у ротовій рідині знизився на 26,8 %, сіалових кислот – на 35,5 %, ІЛ-1 – на 59,6 %, ІЛ-6 – на 31,2 % порівняно з показниками до імплантації (**табл. 2**).

В обох групах хворих вміст ІЛ-4 через 6 та 12 місяців після імплантації не змінювався. Через 6 і 12 місяців після проведення імплантації вміст лабораторних показників у ротовій рідині не відрізнявся від контрольної групи. Проте слід відзначити,

що у другій групі пацієнтів, де було застосовано лікувально-профілактичний комплекс, вміст сіалових кислот через 6 та 12 місяців був нижче, ніж у першій групі. Також вміст в ротовій рідині ІЛ-1 у другій групі пацієнтів через 12 місяців був нижче, ніж у першій. Це вказує на те, що у другій групі пацієнтів відновлення стану ротової порожнини у віддаленому періоді після імплантації відбувається більш активно, ніж у першій. Результати лабораторних досліджень ротової рідини у віддалених термінах спостереження після дентальної імплантації свідчать про відсутність метаболічних порушень у ротовій порожнині пацієнтів із хронічною герпетичною інфекцією.

Висновки

1. При застосуванні хворим лікувально-профілактичного комплексу на основі антиоксидантів з протизапальними властивостями, через 6 місяців після дентальної імплантації рівень сіалових кислот у ротовій рідині був нижчий на 17,8 %, ІЛ-1 – на 19,2 %, через 12 місяців – на 16,7 % на порівняно з аналогічними показниками у першій групі, де лікувально-профілактичний комплекс не застосовували.
2. Через 6 та 12 місяців після дентальної імплантації у пацієнтів обох груп відзначалася стабілізація гомеостазу ротової порожнини, що свідчить про відсутність метаболічних порушень у ротовій порожнині пацієнтів із хронічною герпетичною інфекцією у віддалених термінах спостереження після дентальної імплантації.

Перспективи подальших досліджень. В подальшому планується розробка діагностичного алгоритму для оцінки ефективності лікування хворих на хронічний герпесвірусний стоматит при проведенні дентальної імплантації із застосуванням лікувально-профілактичного комплексу.

References

1. Kleyn DzhD, Zautis TE. *Sekretы lecheniya detskikh infektsiy*. Per s angl. M: BINOM. Laboratoriya znaniy, 2007. 416 s. [Russian].
2. *Principles and Practice of Infectious Diseases*. Ed by Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. 4th ed. New York: Churchill Livingstone, 1995. Vol 2. 2803 p.
3. Tereshchenko AV, Solovov AM, Zadionchenko EV. Gerpetcheskiy stomatit: etiologiya, klinika, lechenie. *Rossiyskiy zhurnal kozhnykh i venericheskikh bolezney*. 2007; 2: 10-3. [Russian].
4. Paludan SR, Malmgaard L, Ellermann-Eriksen S, Boscty L, Mogensen SC. Interferon (IFN)-gamma and Herpes simplex virus/tumor necrosis factor-alpha synergistically induce nitric oxide synthase 2 in macrophages through cooperative action of nuclear factor-kappa B and IFN regulator factor-1. *Eur Cytokine Netw*. 2000; 12 (2): 297–308. PMID:11399519
5. Paludan SR, Ellermann-Eriksen S, Malmgaard L, Mogensen SC. Herpes simplex virus type 2 infection of macrophages impairs IL-4-mediated inhibition of NO production through TNF-alpha-induced activation of NF-kappaB. *Arch Virology*. 2000; 145 (3): 575–91.
6. Bandrivskiy YuL, Bandrivska NN, Avdyeyev OV. Vzayemoz'v'yazok zakhvoryuvan parodontu iz somatychnoyu patolohiyeyu. *Halytskyi likarskyi visnyk*. 2008; 4: 95. [Ukrainian].
7. Beloklitskaya GF. Kliniko-biokhimicheskie varianty techeniya generalizovannogo parodontita i metody ikh farmakoterapii. *Materialy 5-go Rossiyskogo nauchnogo foruma «Stomatologiya 2003»*. M: «Aviaizdat», 2003. s. 120–4. [Russian].
8. Dmitrieva LA. *Parodontit*. M: MEDpress-inform, 2007. 504 s. [Russian].
9. Morozenko DV, Leontyeva FS. Metodi doslidzhennya markeriv metabolizmu spoluchnoyi tkanini u suchasniy klinichniy ta eksperimentalniy meditsini. *Molodiy vcheniy: naukoviy zhurnal*. 2016; 2 (29): 168–72. [Russian].
10. Glants S. *Mediko-biologicheskaya statistika*: Per s angl. M: Praktika, 1998. 459 s. [Russian].

УДК 616.31-08-039.71

ДИНАМИКА МАРКЕРОВ ВОСПАЛЕНИЯ В РОТОВОЙ ЖИДКОСТИ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ГЕРПЕТИЧЕСКОЙ ИНФЕКЦИЕЙ ПОСЛЕ ДЕНТАЛЬНОЙ ИМПЛАНТАЦИИ В ОТДАЛЕННЫХ СРОКАХ НАБЛЮДЕНИЯ

Беда А. В., Романова Ю. Г.

Резюме. В статье рассмотрены вопросы динамики биохимических и иммунологических маркеров воспаления в ротовой жидкости больных хронической герпетической инфекцией через 6 и 12 месяцев после дентальной имплантации. При проведении обследования больных в ротовой жидкости до имплантации, через 6 и 12 месяцев после нее было определено содержание гликопротеинов, сиаловых кислот, ИЛ-1, ИЛ-4 и ИЛ-6. В первой группе больных (n=35) содержание гликопротеинов в ротовой жидкости после дентальной имплантации было увеличено по сравнению с контрольной группой на 36,4 %, сиаловых кислот – на 47,0 %, ИЛ-1 и ИЛ-6 в 2,6 раза и на 35,5 % соответственно. Через 6 месяцев после имплантации содержание гликопротеинов уменьшилось на 28,0 %, сиаловых кислот – на 22,8 %, ИЛ-1 – на 50,9 %, ИЛ-6 – на 23,5 % по сравнению с показателями до имплантации. Через 12 месяцев содержание гликопротеинов в ротовой жидкости снизилось на 26,3 %, сиаловых кислот – на 21,3 %, ИЛ-1 – на 58,8 %, ИЛ-6 – на 29,6 % по сравнению с показателями до имплантации. Во второй группе пациентов (n=35) содержание в ротовой жидкости гликопротеинов было увеличено на 40,9 %, сиаловых кислот – на 49,3 %, ИЛ-1 – в 2,6 раза, ИЛ-6 – на 39,3 % по сравнению с показателями контрольной группы. Через 6 месяцев содержание гликопротеинов было снижено на 30,0 %, сиаловых кислот – на 37,5 %, ИЛ-1 – на 60,7 %, ИЛ-6 – на 28,4 % по сравнению с показателями до имплантации. Через 12 месяцев содержание гликопротеинов в ротовой жидкости снизилось на 26,8 %, сиаловых кислот – на 35,5 %, ИЛ-1 – на 59,6 %, ИЛ-6 – на 31,2 % по сравнению с показателями до имплантации. В обеих группах больных содержание ИЛ-4 через 6 и 12 месяцев после имплантации не менялось. Через 6 и 12 месяцев после имплантации значения лабораторных показателей в ротовой жидкости не отличались от контрольной группы. Однако следует отметить, что во второй группе пациентов, где был применен лечебно-профилактический комплекс, содержание сиаловых кислот через 6 и 12 месяцев было ниже, чем в первой группе в те же сроки наблюдения. Также содержание в ротовой жидкости ИЛ-1 во второй группе пациентов через 12 месяцев было ниже, чем в первой. При применении больным лечебно-профилактического комплекса на основе антиоксидантов с противовоспалительными свойствами, через 6 месяцев после дентальной имплантации уровень сиаловых кислот в ротовой жидкости был ниже на 17,8 %, ИЛ-1 – на 19,2 %, через 12 месяцев – на 16,7 % в сравнении с аналогичными показателями в первой группе, где лечебно-профилактический комплекс не применяли. Через 6 и 12 месяцев после дентальной имплантации у

пациентов обеих групп отмечалась стабилизация гомеостаза ротовой полости, что свидетельствует об отсутствии метаболических нарушений в ротовой полости пациентов с хронической герпетической инфекцией в отдаленных сроках наблюдения после дентальной имплантации.

Ключевые слова: хроническая герпетическая инфекция, дентальная имплантация, ротовая жидкость, гликопротеины, сиаловые кислоты, интерлейкины, лечебно-профилактический комплекс.

UDC 616.31-08-039.71

Dynamics of Inflammation Markers in the Oral Fluid of Patients with Chronic Herpetic Infection after Dental Implantation in Remote Observation Periods

Beda A. V., Romanova Yu. G.

Abstract. The article analyses the dynamics of biochemical and immunological inflammation markers in the oral fluid of patients with chronic herpetic infection 6 and 12 months after dental implantation. In the examination of patients in the oral fluid prior to implantation, the content of glycoproteins, sialic acids, IL-1, IL-4 and IL-6 was determined 6 and 12 months after it. In the first group of patients (n=35), the content of glycoproteins in the oral fluid after dental implantation was increased in comparison with the control group by 36.4 %, sialic acids by 47.0 %, IL-1 and IL-6 in 2.6 times and by 35.5 %, respectively. Six months after implantation, glycoprotein content decreased by 28.0%, sialic acids by 22.8 %, IL-1 by 50.9 %, and IL-6 by 23.5 % compared to pre-implantation. After 12 months, the content of glycoproteins in the oral fluid decreased by 26.3 %, sialic acids by 21.3 %, IL-1 by 58.8 %, IL-6 by 29.6 % compared to pre-implantation. In the second group of patients (n=35) the content of glycoproteins in the oral fluid was increased by 40.9 %, sialic acids by 49.3 %, IL-1 by 2.6 times, IL-6 by 39.3 % in comparison with the parameters of the control group. After 6 months, the content of glycoproteins was reduced by 30.0 %, sialic acids by 37.5 %, IL-1 by 60.7 %, IL-6 by 28.4 % compared to pre-implantation. After 12 months, the content of glycoproteins in the oral fluid decreased by 26.8 %, sialic acids by 35.5 %, IL-1 by 59.6 %, and IL-6 by 31.2 % compared to pre-implantation. In both groups of patients, the content of IL-4 did not change at 6 and 12 months after implantation. At 6 and 12 months after implantation, laboratory values in the oral fluid did not differ from the control group. However, it should be noted, that in the second group of patients, where the treatment and prophylactic complex was applied, the content of sialic acids at 6 and 12 months was lower than in the first group at the same time. The content in the oral fluid of IL-1 in the second group of patients was 12 months lower than in the first group. When patients were treated with a therapeutic and prophylactic complex based on antioxidants with anti-inflammatory properties, 6 months after dental implantation, the level of sialic acids in the oral fluid was lower by 17.8 %, IL-1 by 19.2 %, after 12 months – by 16.7 % in comparison with similar indicators in the first group, where the treatment-and-prophylactic complex was not used. At 6 and 12 months after dental implantation, the stabilization of the oral cavity homeostasis was noted in patients of both groups, which indicates the absence of metabolic disturbances in the oral cavity of patients with chronic herpetic infection at distant observation periods after dental implantation.

Keywords: chronic herpetic infection, dental implantation, oral fluid, glycoproteins, sialic acids, interleukins, treatment-and-prophylactic complex.

Стаття надійшла 18.09.2017 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs02.05.146

UDC 616.716.8–002.3–071

Komskiy M.¹, Drozdov O.², Buzoveria A.², Makogon M.²

INTEGRAL INDICATOR OF THE LOCAL STATUS COMPLEXITY OF MAXILLOFACIAL LOCALIZATION PYOINFLAMMATORY PROCESS

¹Dnipro Institute of Conventional and Alternative Medicine

²Dnipropetrovsk State Medical Academy, Dnipro city

rolex-50@yandex.ru

The system of assessing intensity of osteomyelitis' manifestations in various forms was presented in current research paper.

When analyzing clinical signs of osteomyelites (ICD X, M 86) we have come to conclusion that patients' complaints concerning general weakness, headaches, increase of body temperature, atony, slowed response, appetite disorders, sleep disorders can be observed in case of such diseases as periodontitis (ICD X, K 04.5), periostitis (ICD X, M 86.9, M 90.1), abscesses (ICD X, L 02.0), phlegmons (ICD X, L 03.2) etc., i.e. They belong to non-specific ones. Intensity of the local pain syndrome is the most natural index in case of abscesses and phlegmons of maxillofacial area. At the same time, in conditions of chronic forms of osteomyelitis (especially that one of traumatic nature) pains have a fading nature and bear a brightly expressed subjective imprint, and due to this fact their assessment becomes much more difficult.

In case of external examination of the maxillofacial area (such as in case of an acute odontogenic osteomyelitis of the lower jaw as well as in case of a traumatic osteomyelitis of the lower jaw) the following points can be pointed out: 1) edema, local thickening or "swelling" of the jaw-bone; 2) infiltration of the surrounding soft tissues; 3) thinning and increased tension of skin over the infiltrate; 4) availability of fistula which can cause pus and abundant granulations.

Availability and intensity of edema also requires differentiation of osteomyelitis from periodontitis, lymphadenitis and other infectious inflammatory diseases of the maxillofacial area, but edema availability and intensity belongs to the most stable signs of the studied pathology forms. Infiltration of soft tissues can be noticed not only in case with purulent inflammatory jaws' diseases (including such diseases as osteomyelitis, abscesses and phlegmons) but it also reflexes severity of these diseases; and that of course requires the severity of this parameter to be taken into account. Nowadays availability of a fistula and nature of the released substance are considered to be pathognomic signs of osteomyelitis and in particular osteomyelitis of the lower jaw.

When observing oral cavity the mucous membrane of transitional fold is usually of blue-purple color. It is edematous and thickened in a muffle way. There are granulations and thick puss at necks of mobile teeth, and in case of lower jaw traumatic osteomyelitis this fact contributes to smoothing out the clinical picture severity as well as to transition of the disease to its chronic form. From our point of view, the status of mucous membrane deserves a peculiar attention due to the fact that it may also accompany, for example, the widespread forms of periostitis or festered cysts (ICD X, K 09).

Another significant feature accompanying lymphadenitis (ICD X, L 04.2) or sialoadenitis (ICD X, K 11.2) consists in the status of local (submaxillary and submental) lymph nodes. In conditions of lower jaw osteomyelitis this parameter will reflect the level of involvement of the adjacent tissues into the pathological process.

On the basis of the above-presented information we have defined the following severity signs of local manifestations of lower jaw osteomyelitis (these signs were subdivided according to the level of their intensity): the level of edema of soft tissues on the side of the disease; volumes and consistency of their infiltration; color of skin over the infiltrate; availability of a fistula in the focal point of the substance produced by the fistula; status of the transition fold mucous membrane in the oral cavity on the side of the disease; status and mobility of mandibular and submental lymph nodes.

The local clinical picture of the disease was supplemented with the data of X-ray examination. For carrying out the examination digital dental X-ray unit was used (ORTHOPHOS Plus DS Ceph) with the multiimpulse generator, a roentgen tube (SR 90/15 FN) and the system for digital processing of images (SIDEXIS, produced by SIRONA Dental Systems GmbH). During the X-ray examination of patients with odontogenous lower jaw osteomyelitis the following items were defined: porous and uneven bone areas; foci of its destruction; changed structures and seques-

tral capsules. In conditions of lower jaw traumatic osteomyelitis the width, peculiarities of borders of the fracture gap, presence of fracture rearrangements in the system of bone tissue, rearrangement of sequestral capsule, jaw deformation, availability of broken fragments and status of their borders were characterized by means of orthopantomograms. An integral index of severity of the patient's status before the planned surgical intervention and variations of this status on stages of postoperative treatment is presented as an arithmetic sum of grades.

Keywords: integral system, integral index of patient's status severity, inflammatory processes, maxillofacial area, osteomyelitis of the lower jaw.

Research paper on the following topic: "Preventing Complications during the Treatment of Injuries and Inflammatory Processes in the Maxillofacial Area" is a part of a scientific theme: "Conservative Therapy Methods Developing in Complex Treatment of Common Purulent-septic Diseases of the Maxillofacial Area") State registration No 0115U005720).

Introduction. Nowadays 10.0% to 20.0% of patients requiring surgical help in conditions of dental polyclinics and up to 50.0% of patients at maxillofacial hospitals [1] are suffering from purulent inflammatory diseases. At the same time osteomyelitis of the jaws (especially of the lower jaw) is one of the most widespread and complicated forms of complications occurring as the result of jaw fractures or odontogenic inflammatory diseases [2].

The Purpose of Research. Despite the fact that clinical picture of jaw osteomyelitis emergence and development has been described long time ago [3], nowadays the main problem is connected with its symptomatology systematization, its algorithmization as well as development and introduction of new clinical and laboratory programs of diagnostics and advanced methods of treatment, giving an opportunity to improve results of complex therapy and available for widespread use [1, 4, 5].

Materials and Methods. Until now selection of leading clinical signs of pathology of head, face and neck, using these signs for differential diagnostics and objectivation of disease recognition has been one of relevant objectives in the sphere of maxillo-facial surgery [1, 4, 6].

A great significance in forecasting infectious inflammatory diseases has been acquired by assessing the local status of a pathological process as a component of accessing the severity of the entire organism state. From our point of view, assessment of abscesses and phlegmons of maxillofacial area is the most successful [7]. This assessment is based on such local clinical signs as tumescence (due to edema

and infiltration of tissues), hyperemia of skin (dermahemia), pain at rest and functional irregularities related with localization of this process (irregularities in opening mouth, chewing, swallowing, speaking, breath or eyesight); but it does not fully reflect the set of symptoms of the local status of the affected maxillofacial area.

Results and its Discussion. When analyzing clinical signs of osteomyelites (ICD X, M 86) we have come to conclusion that patients' complaints concerning general weakness, headaches, increase of body temperature, atony, slowed response, appetite disorders, sleep disorders [6] can be observed in case of such diseases as periodontitis (ICD X, K 04.5), periostitis (ICD X, M 86.9, M 90.1), abscesses (ICD X, L 02.0), phlegmons (ICD X, L 03.2) etc., i.e. They belong to non-specific ones. Intensity of the local pain syndrome is the most natural index in case of abscesses and phlegmons of maxillofacial area. At the same time, in conditions of chronic forms of osteomyelitis (especially that one of traumatic nature) pains have a fading nature [8] and bear a brightly expressed subjective imprint [9], and due to this fact their assessment becomes much more difficult.

In case of external examination of the maxillofacial area (such as in case of an acute odontogenic osteomyelitis of the lower jaw as well as in case of a traumatic osteomyelitis of the lower jaw) the following points can be pointed out: 1) edema, local thickening or "swelling" of the jaw-bone; 2) infiltration of the surrounding soft tissues; 3) thinning and increased tension of skin over the infiltrate; 4) availability of fistula which can cause pus and abundant granulations [8].

Among these signs availability and intensity of edema also requires differentiation of osteomyelites from periodontitis, lymphadenitis and other infectious inflammatory diseases of the maxillofacial area, but edema availability and intensity belongs to the most stable signs of the studied pathology forms. Infiltration of soft tissues can be noticed not only in case with purulent inflammatory jaws' diseases (including such diseases as osteomyelites, abscesses and phlegmons) but it also reflexes severity of these diseases; and that of course requires the severity of this parameter to be taken into account. Nowadays availability of a fistula and nature of the released substance are considered to be pathognomic signs of osteomyelites and in particular osteomyelites of the lower jaw [8].

When observing oral cavity the mucous membrane of transitional fold is usually of blue-purple color. It is edematous and thickened in a muffle way. There are granulations and thick puss at necks of mobile teeth [10], and in case of lower jaw traumatic

Table 1 – Integral index of the local status of lower jaw osteomyelitis' severity in points

№	Symptoms	Number of points			
		0	1	2	3
1.	Edema	No symptom	Slightly expressed	Expressed	Strongly expressed
2.	Infiltrate	No symptom	Size of 1 - 2 cm	Size 3 - 4 cm	Size 5 - 6 cm and more
3.	Consistency Infiltration	Soft	Testing	Dense	Wooden
4.	Skin color over infiltration	Not changed	Slightly hyperemic	Hyperemic	Drastically hyperemic
5.	Character of the fistula	No symptom	Serous fluid is allocated	Isolated liquid, greenish pus, in abundant amounts	Isolated lean, viscous, yellowish pus
6.	Mucous transitional folds	Not changed	Smooth, moderately hyperemic	Swollen, hyperemic	Infiltrated, sharply hyperemic
7.	Regional lymph nodes	Not enlarged	Increased on the side of the pathological process, mobile	Increased on the side of the pathological process, inactive	Increased on both sides, inactive
8.	On the roentgenogram of the lower jaw: - affected by odontogenic osteomyelitis, it is determined - affected by traumatic osteomyelitis, it is determined	No symptom There are no changes in fracture cracks	Uneven, porous parts of bone Expansion of the gap between jaw fragments up to 1 mm with clear boundaries	Expressed foci of destruction in bone tissue Slot fracture of uneven width, with extensions up to 8 mm	Rebuilding the structure of the bone tissue site with the presence of sequential capsules Rebuilding the structure of the bone tissue site with the presence of sequential capsules in the area of bone fragments Post-traumatic deformation of the jaw site with the occurrence of fragments of 0.2-0.8 cm with smoothed outlines without a clear differentiation of the fragments Post-traumatic deformation of the jaw area more than 0.8 cm wide, the edges of the fragments are sclerotized Post-traumatic deformation of the jaw site with a defect in bone tissue without clear outlines, irregular shape, sometimes with the presence of sequential capsules

osteomyelitis this fact contributes to smoothing out the clinical picture severity as well as to transition of the disease to its chronic form. From our point of view, the status of mucous membrane deserves a peculiar attention due to the fact that it may also accompany, for example, the widespread forms of periostitis or festered cysts (ICD X, K 09).

Another significant feature accompanying lymphadenites (ICD X, L 04.2) or sialoadenites (ICD X, K 11.2) consists in the status of local (submaxillary and submental) lymph nodes [3, 11]. In conditions of lower jaw osteomyelitis this parameter will reflect the level of involvement of the adjacent tissues into the pathological process [12, 13, 14, 15].

On the basis of the above-presented information we have defined the following severity signs of local manifestations of lower jaw osteomyelitis (these signs were subdivided according to the level of their intensity): the level of edema of soft tissues on the side of the disease; volumes and consistency of their infiltration; color of skin over the infiltrate; availability of a fistula in the focal point of the substance produced by the fistula; status of the transition fold mucous membrane in the oral cavity on the side of the disease; status and mobility of mandibular and submental lymph nodes.

The local clinical picture of the disease was supplemented with the data of X-ray examination. For carrying out the examination digital dental X-ray unit

was used (ORTHOPHOS Plus DS Ceph) with the multiimpulse generator, a roentgen tube (SR 90/15 FN) and the system for digital processing of images (SIDEXIS, produced by SIRONA Dental Systems GmbH). During the X-ray examination of patients with odontogenous lower jaw osteomyelitis the following items were defined: porous and uneven bone areas; foci of its destruction; changed structures and sequestral capsules. In conditions of lower jaw traumatic osteomyelitis the width, peculiarities of borders of the fracture gap, presence of fracture rearrangements in the system of bone tissue, rearrangement of sequestral capsule, jaw deformation, availability of broken fragments and status of their borders were characterized by means of orthopantomograms.

The preliminary analysis of the received results showed that in our conditions of observation availability of a fistula is a general index and is of no importance when defining efficiency of therapeutic intervention.

Conclusions. The system of assessing intensity of manifestations of osteomyelitis various forms was presented (in grades) (it is presented in **table**). An integral index of the patient's status severity before the planned surgical intervention and variations of this status on stages of postoperative treatment was presented as an arithmetic sum of grades.

Prospects for Further Research. This proposal requires actual checking and confirmation in case of any form of lower jaw osteomyelitis.

References

1. Shargorodskiy AG. *Inflammatory Diseases of the Maxillofacial Area and Neck*. Moscow: Geotar Med, 2002. 352 p. [Russian].
2. Ivasenko PI, Chekin AV, Popov AK. Regional lymphotropic therapy in the Complex Treatment of Patients with Traumatic Lower Jaw Osteomyelitis. *Clinical Stomatology*. 2004; 4: 58-59 [Russian].
3. Solovyov MM. *Nonspecific lymphadenites and Adenophlegmons. Inflammatory Diseases of the Maxillofacial Area and Neck*. Edited by AG Shargorodskiy. Moscow, 1985. p. 245-53. [Russian].
4. Robustova TG. Dynamics of Frequency and Severity of Odontogenic Inflammatory Diseases for a Period of 50 years (1955-2004). *Stomatology*. 2007; 3: 63-6. [Russian].
5. Yanushevich OO, Yarygin NV, Yarema RI. Endolymphatic Therapy in the Complex of Treatment Measures in Case with Odontogenic Phlegmons of the Maxillofacial Area. *Surgeon*. 2009; 3: 8-17. [Russian].
6. Shargorodskiy AG. *Clinics, Diagnostics, Treatment and Prevention of Inflammatory Diseases of Face and Neck*. Moscow: GEOTAR-MED, 2002. 528 p. [Russian].
7. Shargorodskiy AA. *Inflammatory Diseases of the Maxillofacial Area and Neck*. Moscow: Medicine, 1985. p. 318-20. [Russian].
8. *Maxillofacial surgery*. Edited by TG Robustova. Moscow: Medicine, 1996. 688 p. [Russian].
9. Ignatov YD. Enkephalins as Modulators of Antinociceptive and Reinforcing Brain Systems. *Neuropeptide Pharmacology*. Edited by AV Valdman. Moscow, 1992. p. 57-69. [Russian].
10. Vladychenkova TN, Zabelin AS, Loktev NI. *Inflammatory Diseases of the Maxillofacial Area and Neck: Educational and Methodical Manual for students*. Edited by LG Shargorodskiy. Smolensk, 1986. 70 p. [Russian].
11. Shargorodskiy VM. Clinical and Morphological Indexes in Case of Chronic Lmpadenitis of the Maxillofacial Area. *Prevention, Treatment and Rehabilitation in Case with Diseases of the Maxillofacial Area*. Moscow, 1988. p. 52-4. [Russian].
12. Yanushevich OO, Yarygin NV, Yarema RI. Endolymphatic Therapy in the Complex of Treatment Measures in Case with Odontogenic Phlegmons of the Maxillofacial Area. *Surgeon*. 2009; 3: 8-17. [Russian].

13. Yarema RI. Complex Lymphological Therapy of Inflammatory Diseases of the f the Maxillofacial Area (Lymphotropic, Pretracheal and Endolymphatic). *Collection of scientific works of the 6th All-Russian Scientific and Practical Conference "Education, Science and Practice in Stomatology"*. St.- Petersburg: "Chelovek" .2009 ,p. 221-3. [Russian].
14. Tereshchenko AY, Kuznetsov YA. Comparative Assessment of Efficiency of Antibiotics During Endolymphatic Injections in Complex Treatment of the Maxillofacial Area Phlegmons. *Stomatology. Special edition: Materials of the 3rd Congress of SAO. Moscow, 1996.* p. 82-3. [Russian].
15. Buyanov VM, Danilov KY, Radzikhovskiy AP, et al. *Medicinal Saturation of Lymphatic System.* Kyiv: Naukova dumka, 1991. 36 p. [Russian].

УДК 616.716.8–002.3–071

**ІНТЕГРАЛЬНИЙ ПОКАЗНИК ТЯЖКОСТІ МІСЦЕВОГО СТАТУСА
ГНІЙНО-ЗАПАЛЬНОГО ПРОЦЕСА ЩЕЛЕПНО-ЛИЦЕВОЇ ЛОКАЛІЗАЦІЇ**

*Комський М. П., Дроздов О. Л.,
Бузоверя А. А., Макогон М. В.*

Резюме. Запропонована інтегральна система оцінки вираженості місцевих проявів різних форм остеомієліту в балах.

Були виділені в якості клінічних ознак тяжкості місцевих проявів остеомієлітів нижньої щелепи 8 показників, які були розділені за ступенем вираженості: стан набряку м'яких тканин на стороні захворювання; розміри і консистенція їх інфільтрації; колір шкіри над інфільтратом; наявність свища в фокусі осередку ураження; характер виділень із свищового ходу; стан слизової оболонки перехідної складки порожнини рота на стороні захворювання; стан і рухливість підщелепних і підпідборідних лімфатичних вузлів. Місцева клінічна картина захворювання доповнювалася даними рентгенологічного дослідження. Інтегральним показником тяжкості стану хворого до проведення хірургічного втручання і його зміни на етапах післяопераційного лікування є арифметична сума балів.

Ключові слова: інтегральна система, інтегральний показник важкості стану, запальні процеси, щелепно-лицева ділянка, остеомієліт нижньої щелепи.

УДК 616.716.8–002.3–071

**ИНТЕГРАЛЬНЫЙ ПОКАЗАТЕЛЬ ТЯЖЕСТИ МЕСТНОГО СТАТУСА
ГНОЙНО-ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ПРОЦЕССА ЧЕЛЮСТНО-ЛИЦЕВОЙ ЛОКАЛИЗАЦИИ**

*Комский М. П., Дроздов О. Л.,
Бузоверя А. А., Макогон М. В.*

Резюме. Предложена интегральная система оценки выраженности местных проявлений различных форм остеомиелитов в баллах.

Были выделены в качестве клинических признаков тяжести местных проявлений остеомиелитов нижней челюсти 8 показателей, которые были разделены по степени выраженности: состояние отека мягких тканей на стороне заболевания; размеры и консистенция их инфильтрации; цвет кожи над инфильтратом; наличие свища в фокусе очага поражения; характер свищевых отделяемых; состояние слизистой оболочки переходной складки полости рта на стороне заболевания; состояние и подвижность подчелюстных и подподбородочных лимфатических узлов.

Местная клиническая картина заболевания дополнялась данными рентгенологического исследования.

Интегральным показателем тяжести состояния больного до проведения хирургического вмешательства и его изменения на этапах постоперационного лечения является арифметическая сумма баллов.

Ключевые слова: интегральная система, интегральный показатель тяжести состояния, воспалительные процессы, челюстно-лицевая область, остеомиелит нижней челюсти.

Стаття надійшла 28.09.2017 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs02.05.151

УДК 616. 314.-002-0532-084

Остапко О. І., Голубєва І. М., Воєвода О. О.

КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНА ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ ПРОФІЛАКТИКИ КАРІЕСУ ПОСТІЙНИХ ЗУБІВ У ДІТЕЙ МОЛОДШОГО ШКІЛЬНОГО ВІКУ

Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, Київ

nmu.dts@gmail.com

На підставі результатів попередньо проведених клініко-лабораторних досліджень щодо порушень мінералізувального потенціалу слини у дітей молодшого шкільного віку розроблено комплекс заходів профілактики карієсу постійних зубів. Він передбачає ендогенне використання вітамінно-мінерального комплексу «Кальцинова» та антигомотоксичного гомеопатичного препарату «Остеобіос» для регуляції кальцій-фосфорного обміну з одночасним застосуванням методів екзогенної профілактики. Високу клінічну ефективність запропонованого профілактичного комплексу підтверджено низькими показниками приросту інтенсивності карієсу, високими значеннями редукції приросту інтенсивності карієсу, підвищенням структурно-функціональної резистентності емалі, збільшенням вмісту загального та іонізованого кальцію, неорганічного фосфору, а також зростанням активності лужної фосфатази у змішаній слині упродовж двох років спостережень.

Ключові слова: профілактика, карієс, мінералізувальні властивості слини.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота є фрагментом НДР «Діагностика, лікування і профілактика захворювань твердих тканин зубів на різних етапах їх розвитку», № державної реєстрації 0116U000122.

Вступ. Розвиток карієсу зубів є результатом складної взаємодії загальних і місцевих чинників ризику, що реалізується у системі «мікроорганізм–слина–структура емалі». Вагому роль у патогенезі карієсу уражень зубів відіграють порушення складу і фізіологічних властивостей слини [1-4,7]. Тому підвищення ступеня карієсрезистентності твердих тканин зубів шляхом корекції мінералізувального потенціалу слини – це один із найбільш перспективних сучасних напрямків профілактики карієсу у дітей [5-6, 8].

Мета дослідження: розробка та оцінка клінічної ефективності профілактики карієсу постійних зубів у дітей молодшого шкільного віку.

Об'єкт і методи дослідження. На підставі результатів клініко-лабораторних досліджень нами було розроблено комплекс профілактичних заходів, спрямованих на підвищення карієсрезистентності емалі постійних зубів у дітей 6-7-річного віку. Запропоновані нами заходи ендогенної профілактики передбачали: 1) призначення препарату «Кальцинова» (КРКА, Словенія; реєстраційне посвідчення за № UA/2202/01/01) по 2 таблетки для розсмоктування вранці і ввечері (після їди та чищення зубів) упродовж 4-х тижнів двічі на рік; 2) регуляцію кальцій-фосфорного обміну шляхом призначення за 2-3 тижні до застосування вітамінно-мінерального комплексу «Кальцинова» гомеопатичного антигомотоксичного препарату «Остеобіос» (Гунна, Італія, реєстраційне посвідчення за № UA/2649/01/01) по 6 крапель, розчинених у 10-15 мл води (за 30 хвилин до їди або через годину після), двічі на день упродовж місяця два рази на рік; 3) лікування супутньої соматичної патології і диспансерний нагляд у педіатра.

Місцеві заходи щодо первинної і вторинної профілактики карієсу уражень зубів включали: 1) професійне чищення зубів два рази на рік; 2) герметизацію фісур перших постійних молярів; 3) санацію ротової порожнини; 4) гігієнічне навчання і виховання двічі на рік.

Для вивчення клінічної ефективності запропонованого комплексу профілактичних заходів нами було сформовано дві групи хворих. До основної групи увійшло 40 дітей 6–7-ти років. Контрольну сформовано з 30 осіб аналогічного віку. Діти основної і контрольної груп достовірно не відрізнялися за показниками інтенсивності карієсу уражень зубів і загальносоматичного статусу.

Оцінку клінічної ефективності розробленого профілактичного комплексу здійснювали шляхом порівняння результатів із контрольною групою, де застосовували професійне чищення зубів, герметизацію інтактних фісур та профілактичне пломбування перших постійних молярів, оперативне лікування карієсу тимчасових зубів, навчання індивідуальній гігієні ротової порожнини.

Аналіз ефективності запропонованого комплексу профілактичних заходів здійснювали на підставі даних приросту інтенсивності і редукції приросту інтенсивності карієсу зубів упродовж двох років спостережень. Редукцію річного приросту карієсу зубів визначали за методикою Е. Б. Сахарової (1989). Структурно-функціональну резистентність емалі вивчали на підставі даних ТЕР-тесту (Окушко В. Р., Косарева Л. І., 1983).

Для визначення вмісту загального кальцію в ротовій рідині використовували метод Каркашова і Вічева в модифікації В. К. Леонтьєва і В. Б. Смирнової (Вавилова Т. П. та співавт., 1990). Вміст іонізованого кальцію в змішаній слині вивчали за методикою прямої іон-селективної потенціометрії із застосуванням аналізатора електродів aVL 9180 («Hoffman-la Roche LTD», Швейцарія). Концентрацію неорганічного фосфору в ротовій рідині досліджували за допомогою методу Больца і Льюка в модифікації В.Д. Конвай і співавт. (Вавилова Т. П. та співавт., 1990). Ферментативну активність лужної фосфатази в змішаній слині визначали за методом Anderch et al. в модифікації Т. П. Вавилової (1990).

Результати дослідження та їх обговорення.

Результати впровадження запропонованого комплексу профілактики карієсу постійних зубів у дітей шкільного віку засвідчили його високу клінічну ефективність. Через рік від початку застосування профілактичного комплексу приріст інтенсивності карієсу постійних зубів дорівнював лише 0,25. У контрольній групі в аналогічні терміни спостереження даний показник виявився значно вищим – 0,96 ($p < 0,05$). Через два роки від початку впровадження карієспрофілактичного комплексу приріст інтенсивності карієсу постійних зубів в основній групі не перевищував 0,78. Серед обстежених контрольної групи в аналогічні терміни спостереження його значення виявилось втричі вищим – 2,47 ($p < 0,05$).

Позитивні результати впровадження запропонованого комплексу карієспрофілактичних заходів підтверджуються показником редукції приросту інтенсивності карієсу постійних зубів у дітей молодшого шкільного віку. Після 12 міс. спостережень цей показник становив 73,96%, а через два роки – 68,42%.

Для підтвердження карієспрофілактичного впливу розробленого комплексу нами було вивчено структурно-функціональну резистентність емалі в динаміці. Отримані дані засвідчили достовірне підвищення ступеня карієсрезистентності емалі постійних зубів у дітей основної групи після двох років спостережень. Так, через 12 міс. від початку впровадження комплексу профілактичних заходів

значення ТЕР-тесту у дітей основної групи вірогідно зменшилося з $6,57 \pm 0,18$ до $5,24 \pm 0,21$. Через два роки цей показник дорівнював $4,96 \pm 0,25$, що відповідає середньому ступеню стійкості емалі зубів до карієсу ($p_1 < 0,01$).

У дітей контрольної групи, яким проводили тільки заходи екзогенної профілактики карієсу, підвищення ступеня карієсрезистентності емалі виявилось менш виразним. Достовірних змін показників ТЕР-тесту протягом року порівняно з вихідними даними ($6,30 \pm 0,23$ і $6,57 \pm 0,18$ відповідно) нами не виявлено. Через два роки спостережень ступінь карієсрезистентності емалі серед дітей контрольної групи також залишався низьким – $5,87 \pm 0,28$ ($p \leq 0,05$). Привертає увагу наявність вірогідних відмінностей між значеннями тесту емалевої резистентності в основній і контрольній групах упродовж двох років спостережень – $4,96 \pm 0,25$ і $5,87 \pm 0,28$ відповідно ($p_1 < 0,01$).

Високу клінічну ефективність розробленого комплексу профілактики карієсу постійних зубів підтверджено позитивною динамікою основних біохімічних параметрів ротової рідини. Вміст загального кальцію у змішаній слині дітей основної групи збільшився до $1,33 \pm 0,08$ ммоль/л ($p < 0,01$). Рівень іонізованого кальцію у ротовій рідині безпосередньо після застосування профілактичного комплексу досяг $0,74 \pm 0,06$ ммоль/л ($p < 0,05$).

У контрольній групі, де застосовували лише місцеві карієспрофілактичні засоби, статистично достовірних змін концентрації мінеральних компонентів змішаної слини не виявлено. Вміст загального та іонізованого кальцію у ротовій рідині даного контингенту обстежених дорівнював $0,98 \pm 0,10$ ммоль/л і $0,55 \pm 0,07$ ммоль/л відповідно ($p > 0,05$).

Результати біохімічних досліджень свідчать про нормалізацію вмісту неорганічного фосфору у змішаній слині дітей основної групи – $2,65 \pm 0,08$ ммоль/л ($p < 0,01$). Серед обстежених контрольної групи вірогідних змін даного показника не виявлено – $2,37 \pm 0,11$ ммоль/л ($p > 0,05$).

Застосування запропонованого комплексу профілактичних заходів призводило до достовірного підвищення активності лужної фосфатази у ротовій рідині дітей основної групи. Відразу після його використання активність ферменту досягла $7,27 \pm 0,53$ Од/л. У контрольній групі дітей зубів цей показник дорівнював лише $5,46 \pm 0,69$ Од/л ($p < 0,01$).

Отже, застосування вітамінно-мінерального комплексу «Кальцинова» та антигомотоксичного гомеопатичного комплексного препарату «Остеобіос» водночас із використанням місцевих карієспрофілактичних заходів призводило до достовірного зниження приросту інтенсивності карієсу постійних

зубів у дітей молодшого шкільного віку та сприяло нормалізації мінералізувального потенціалу ротової рідини.

Висновки. Таким чином, достовірна різниця між показниками приросту інтенсивності карієсу в основній і контрольній групах, високі значення редукції приросту інтенсивності карієсу, позитивні зміни структурно-функціональної резистентності емалі, збільшення вмісту загального та іонізованого кальцію, неорганічного фосфору, а також зрос-

тання активності лужної фосфатази у змішаній слині, досягнуті через два роки після застосування запропонованого комплексу профілактичних заходів у дітей 6-7-річного віку, підтвердили його високу клінічну ефективність.

Перспективи подальших досліджень. Доцільним є дослідження порушень і корекція мінералізувального потенціалу слини у дітей 10–12-річного віку з різним ступенем активності каріозного процесу.

References

1. Bezvushko EV. Vmest mineralnykh komponentiv u rotoviy ridyni ditey, yaki prozhyvayut u riznykh ekolohichnykh umovakh. *Novyny stomatolohiyi*. 2014; 1: 96-8. [Ukrainian].
2. Kiselnikova LP, Alekseeva IA, Danilova IG, i dr. Izuchenie osobennostey kaltsiy-fosfornogo obmena v patogeneze kariesa u detey podrostkovogo vozrasta. *Meditsina i zdavookhranenie*. 2014; 2: 27–30. [Russian].
3. Leus PA. *Diagnosticheskoe znachenie gomeostaza slyuny v klinike terapevticheskoy stomatologii*: ucheb-metod posobie. Minsk: BGMU, 2011. 67 s. [Russian].
4. Milekhina SA. Karies zubov u detey: znachenie lokalnykh narusheniy kaltsiy-fosfornogo obmena. *Meditsinskie nauki. Fundamentalnye issledovaniya*. 2011; 10: 314-8. [Russian].
5. Petrushanko TO. Primenenie preparatov kaltsiya v stomatologii. *Dent Art*. 2008; 1: 23-31. [Russian].
6. Savushkina NA, Kobiyasova IV. Osobennosti mineralizuyushchey funktsii slyuny u podrostkov pubertatnogo vozrasta i metody ee korrektsii. *Stomatologiya detskogo vozrasta i profilaktika*. 2003; 3-4: 28-32. [Russian].
7. Suntsov VG, Voloshina IM. Osobennosti sostava i svoystv v rotovoy zhidkosti u detey pri razlichnom urovne intensivnosti karioznogo protsessa. *Stomatol zhurn*. 2010; 1: 12–4. [Russian].
8. Khomenko LA. Obosnovanie endogennoho naznacheniya preparatov kaltsiya v profilaktike kariesa zubov u detey. *Sovremennaya stomatologiya*. 2007; 2 (38): 71-3. [Russian].

УДК 616. 314.-002-0532-084

КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРОФИЛАКТИКИ КАРИЕСА ПОСТОЯННЫХ ЗУБОВ У ДЕТЕЙ МЛАДШЕГО ШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА

Остапко Е. И., Голубева И. Н., Воевода Е. А.

Резюме. На основании результатов проведенных ранее клинико-лабораторных исследований, свидетельствующих о нарушении минерализующего потенциала слюны у детей младшего школьного возраста, разработан комплекс мероприятий профилактики кариеса постоянных зубов. Наряду с использованием общепринятых методов экзогенной профилактики он предусматривает эндогенный прием витаминно-минерального комплекса «Кальцинова» и антигомотоксического гомеопатического препарата «Остеобиос» с целью регуляции кальций-фосфорного обмена. Высокая клиническая эффективность предложенного профилактического комплекса подтверждена низкими показателями прироста интенсивности кариеса, высокими значениями редукции прироста интенсивности кариеса, повышением структурно-функциональной резистентности эмали, увеличением содержания общего и ионизированного кальция, неорганического фосфора, а также повышением активности щелочной фосфатазы в смешанной слюне на протяжении двухлетнего срока наблюдения.

Ключевые слова: профилактика, кариес, минерализующие свойства слюны.

UDC 616. 314.-002-0532-084

Clinical and Laboratory Evaluation of Dental Caries Prevention Efficacy of Permanent Teeth in 6-7 Years Old Children

Ostapko O., Golubeva I., Voevoda O.

Abstract. The purpose of the study is to examine the dental caries prevention efficacy of permanent teeth in 6-7 years old children.

Materials and methods. Caries prevention complex for permanent teeth in 6-7 years old children was developed during the study. It consists of calcium containing tablets "CalciNova" (KRKA, Slovenia). This pills should be taken daily during 2 mouths in the morning and in the evening after meals and tooth brushing. In addition, antihomotoxic drops "Osteobios" ("Gunna", Italy) for regulation of calcium-phosphate exchange should be taken

in the amount of 6 drops diluted in 10-15 ml of water twice a day during one month semiannually. Moreover, the process should be accompanied by somatic diseases treatment and dispensary observation at the pediatrician. Local caries preventive measures included professional hygiene of oral cavity twice a year; fissure sealing in first permanent molars; sanitation of oral cavity and hygienic education of children.

With the aim to examine the clinical efficacy of caries prevention complex 2 groups of children were formed. The main group included 40 6-year old children, control group – 30 children of the same age. In control group of children only local caries preventive measures were used, such as professional hygiene of oral cavity, fissure sealing and preventive filling in first permanent molars, operative treatment of caries in temporary teeth, hygienic education of children concerning oral hygiene.

Evaluation of caries prevention complex efficacy was being carried out during two years using indices of intensity growth and reduction of dental caries. Structural and functional enamel resistance was examined using TER-test (R. Okushko, 1983). Laboratory assessment included studying the level of total calcium in saliva according to Karkashov and Vivchev method modified by V. Leontiev and V. Smirnova (1990). The level of ionized calcium in saliva was evaluated according to the method of direct ion-selective potentiometry, level of non-organic phosphorus – according to Bolts and Luic method modified by V. Convay (1990). Enzyme activity of alkaline phosphatase was examined with the Anderch method modified by T. Vavilov (1990).

Results. After 12 month of caries prevention complex usage, index of dental caries intensity growth in permanent teeth in children of the main group was 0,25, in children of control group – 0,96. Reduction of caries intensity growth was 73,96%. After two years the increase in intensity of dental caries in children of the main group was 0,78, in control group it was three times higher – up to 2,47. Reduction of caries intensity growth after two years of observations was 68,42%.

TER-test index, which characterizes the level of enamel resistance to caries, significantly increased in children of the main group: after one year – up to $5,24 \pm 0,21$ (from $6,57 \pm 0,18$), after 2 years – up to $4,96 \pm 0,25$ and corresponded with the middle level of caries resistance of tooth enamel. Significant changes of TER-test in children of control group were absent.

Efficacy of the suggested caries prevention complex was confirmed by laboratory studies. The level of total calcium in saliva in children of the main group increased to $1,33 \pm 0,08$ mmol/l, ionized calcium – to $0,74 \pm 0,06$ mmol/l, non-organic phosphorus – to $2,65 \pm 0,09$ mmol/l. Alkaline phosphatase activity in saliva in children of main group increased to $7,27 \pm 0,53$ U/l, in control group of children this index was $5,46 \pm 0,69$ U/l.

Conclusions. The usage of caries prevention complex during two years leads to significant decrease of dental caries intensity in permanent teeth in 6-7 years old children and contributes to the normalization of saliva mineralizing potential. This data confirms high clinical efficacy of the proposed caries prevention complex.

Keywords: children, permanent teeth, caries, prevention, saliva, calcium, phosphorus, alkaline phosphatase.

Стаття надійшла 24.09.2017 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/JMBS02.05.155

УДК 616.314.11:615.46

Чистякова Г. Г., Петрук А. А.

ВЛИЯНИЕ СТЕКЛОИОНОМЕРНЫХ ЦЕМЕНТОВ НА ИЗМЕНЕНИЕ ХИМИЧЕСКОГО СОСТАВА ДЕНТИНА КОРОНКИ ЗУБОВ

УО «Белорусский государственный медицинский университет», Минск, Беларусь

ip-c@yandex.ru

Наиболее важными составляющими современных стеклоиономерных цемента исследователи считают F, Ca и Sr, которые называют элементами внутренней реминерализации.

Цель исследования - изучить изменения состава дентина коронки зубов при пломбировании зубов стеклоиономерными цементами *in vitro*. В статье приведены результаты оценки влияния процесса кондиционирования дентина зуба на ионообмен микроэлементов стеклоиономерного цемента с подлежащим дентином зубов.

Микроскопическое исследование качества адгезии СИЦ к дентину проводили с помощью сканирующего электронного микроскопа «Mira» фирмы «Tescan» (Чехия) $\times 20 - 1000$, исследование элементного состава СИЦ, дентина и границы «СИЦ-дентин» проводили с помощью микрорентгеноспектрального анализатора «INCA 350» фирмы «Oxford Instruments» (Англия).

Установлено, что кондиционирование поверхности дентина обеспечивает чистоту его поверхности, способствует частичному открытию дентинных канальцев и улучшению адгезионной связи «СИЦ-дентин». Кроме того, кондиционирование дентина способствует увеличению ионообменных процессов, повышает процентное содержание микроэлементов Ca и F на границе «СИЦ-дентин». Весовое соотношение Ca/P на границе «СИЦ-дентин» возрастает после применения исследуемых СИЦ, различия между соотношением Ca/P в дентине и на границе «СИЦ-дентин» статистически значимо возрастают как после проведения кондиционирования дентина, так и без его проведения, что может способствовать повышению кариесрезистентности тканей зуба.

Ключевые слова: стеклоиономерные цементы, ионообмен, кальций, фтор, кондиционирование дентина.

Введение. Современные требования к пломбировочным материалам многочисленны и включают в себя, в частности, желательную адгезию к тканям зуба, способность к противокариозному

действию и к реминерализации подлежащих тканей. История развития и исследования стеклоиономерных цемента (СИЦ) содержит данные об их противокариозном и профилактическом эффекте [5, 6, 11].

Стеклоиономерные цементы – класс современных стоматологических материалов, обладающих многочисленными положительными свойствами. Долгосрочное, в течение нескольких лет, выделение фтора рассматривается в литературе как явление, способное подавлять кислотообразующую способность микроорганизмов биопленки. Кроме того, фтор участвует в процессе деминерализации и реминерализации с образованием гидроксифторapatита, устойчивого к кислотному воздействию микроорганизмов. Высокой адгезией СИЦ к твердым тканям зуба объясняется непроницаемость соединения «СИЦ – дентин» для ротовой жидкости, микробов и их токсинов, что подтверждено многочисленными лабораторными исследованиями [1, 2, 3, 8, 9, 12, 13, 16, 20]. Важным аспектом является возможность достижения большого количества вариаций композиций состава (алюмофторсиликатного стекла). В литературе присутствуют научные данные изучения микротвердости дентина после пломбирования кариозных полостей стеклоиономерными цементами, свидетельствующие о значительном повышении показателей механической прочности дентина, восстановленного материалом, высвобождающим фтор (СИЦ), что объясняется инкорпорацией ионов F из стеклоиономерного цемента в толщу подлежащего дентина зуба [4, 15, 17, 19].

Наиболее важными составляющими стеклоиономерного цемента исследователи считают F, Ca и Sr, которые называют элементами внутренней реминерализации. Именно эти элементы из состава СИЦ были выявлены как мигрирующие в структуру подлежащего дентина у основания полостей, пломбированных СИЦ [15, 16, 18].

Некоторые авторы, помимо порошка и жидкости, рассматривают воду как третий основной компонент материала. Общее содержание воды в

составе стеклоиономерного цемента составляет от 11% до 24%. Вода играет важную роль в реакции затвердевания цемента, позволяет протекать кислотно-щелочной реакции, способствует биосовместимости и ионному обмену, осуществляя миграцию различных ионов из и в матрицу цемента [14]. В настоящее время именно СИЦ, как материалы на водной основе, называют биологически активными реставрационными материалами [1, 3].

Во множестве СИЦ молекулы воды классифицированы как слабосвязанные и плотно связанные. По мере «созревания» материала соотношение между слабо связанными и плотно связанными молекулами воды уменьшается, и возрастают показатели физических характеристик материала. Слабосвязанная вода имеет важное значение для высвобождения и поглощения ионов, а также для поддержания водного баланса в самой реставрации. Раннее воздействие избыточной воды либо пересушивание реставрации приводит к нарушению процесса протекания реакции, снижению показателей физико-механических свойств и ионного обмена. Следовательно, так как СИЦ является богатым резервуаром ионов фтора, кальция, стронция, алюминия, кремния, то водная среда способствует их высвобождению из СИЦ, а также ионообменному процессу с тканями зуба. Механизмы адгезии СИЦ к тканям зуба основаны на процессах диффузии и адсорбции [17].

Современные стеклоиономерные цементы часто содержат стронций, замещающий в составе стекла кальций. Стронций в составе СИЦ повышает уровень рентгеноконтрастности материала, его механическую твердость и, согласно последним исследованиям, обладают синергическим действием с фтором с точки зрения его противокариозного действия. На границе зуба и пломбировочного материала образуется ионообменная химическая связь за счет кальций-стронций-фосфатполиакриловой кристаллической структуры, которую сложно разрушить [6, 7, 10].

В современном аспекте структура кариозного дентина представлена двумя слоями – наружным (который сильно обсеменен микроорганизмами и не может быть реминерализован), и внутренним слоем (непосредственно примыкающим к непораженному дентину, который содержит бактерии, является частично деминерализованным, однако способен к реминерализации). Именно СИЦ способны обеспечивать плотное краевое прилегание к частично деминерализованному дентину и препятствовать развитию кариозного процесса, обеспечивая длительную адгезию к эмали и дентину без признаков раздражения пульпы, способствуя реминерализации подлежащего дентина за счет ми-

грации элементов Ca, F и Sr из СИЦ в деминерализованный дентин [6].

Цель работы – исследовать изменения состава дентина коронки зубов при пломбировании зубов стеклоиономерными цементами *in vitro*.

Объекты и методы исследования. Исследование проводилось на 28 молярах, экстрагированных по медицинским показаниям, с кариозными полостями в пределах дентина зуба. Удаленные зубы хранились в 0,9 % физиологическом растворе. 4 зуба из общего числа моляров использовали для подготовки образцов для изучения поверхности кариозного дентина. На жевательной поверхности остальных 24 зубов проводили одонтопрепарирование первого класса по Блэку в пределах эмали и дентина (размером ~ 2x3 мм). Медикаментозную обработку полостей проводили 2% раствором хлоргексидина биглюконата. Отпрепарированные зубы с полостями 1-го класса по Блэку были распределены на 2 группы (по 12 зубов каждая), в одной из тестируемых групп проводили кондиционирование поверхности дентина в течение 10 секунд. В зависимости от пломбировочного материала зубы каждой группы были распределены на 2 подгруппы. Для пломбирования полостей зубов использовали два СИЦ - «Гиофил» производства РБ, имеющий в составе кондиционер, и импортный аналог, разрешенный к использованию на территории РБ - «Iono Gem» (UK), не имеющий в своем составе кондиционер.

Запломбированные зубы выдерживались в термостате при $t\ 37^{\circ}\pm 1^{\circ}\text{C}$ и влажности 95% в течение 72 часов. По истечении указанного времени с помощью алмазного сепарационного диска проводили продольные распилы через пломбированные полости зубов и поперечные распилы зубов с незапломбированными полостями на уровне дна кариозной полости. Полученные образцы подвергались шлифовке и полировке дисками фирмы Shofu (Япония). Подготовленные шлифы образцов зубов 3-хкратно промывали в дистиллированной воде, затем в установке «Sputter coater» создавали токопроводящий слой катодным распылением золота толщиной 15 нм (рис. 1).



Рис. 1. Шлифы образцов группы зубов, подготовленные к исследованию

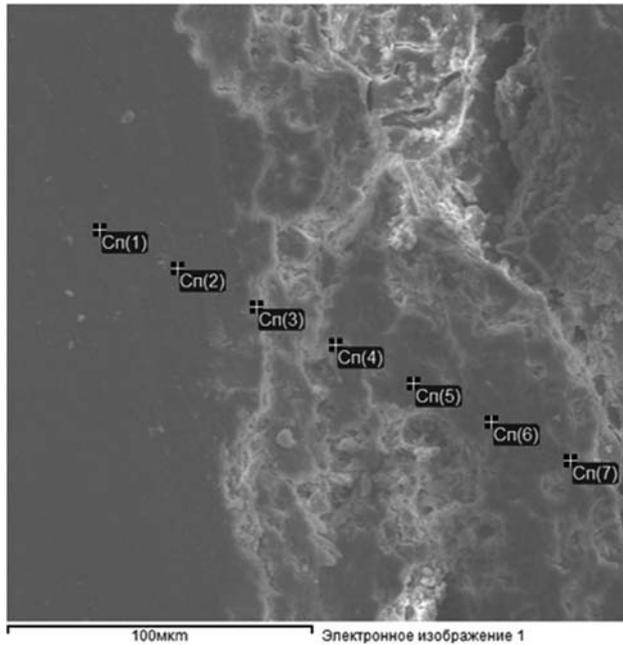


Рис. 2. СИЦ «Геофил», дентин без кондиционирования (x500)

Микроскопическое исследование изучаемой поверхности подготовленных образцов проводили с помощью сканирующего электронного микроскопа «Mira» фирмы «Tescan» (Чехия) x20-1000, позволяющего провести детальный анализ изучаемой поверхности, подготовленной различными методами (с кондиционированием поверхности дентина и без кондиционирования).

Исследование элементного состава проводилось с помощью микрорентгеноспектрального анализатора «INCA 350» фирмы «Oxford Instruments» (Англия), позволяющего регистрировать рентге-

новское излучение элементов. Минимальный предел обнаружения элемента - 0,5%. Погрешность метода составляет 3-5 относительных процентов. Анализ проводили по нескольким спектрам для каждого образца (рис. 2), определяли среднее содержание весовых % микроэлементов на поверхности деминерализованного дентина, в СИЦ, на границе «СИЦ - дентин» и в толще дентина запломбированных зубов. Различия в содержании микроэлементов и соотношения Ca/P определяли на границе «СИЦ-дентин» после кондиционирования и без кондиционирования поверхности дентина пломбированного зуба. Соотношение Ca/P сравнивали с аналогичным соотношением в кариозном дентине.

Статистическую обработку полученных результатов измерений микроэлементов проводили с помощью многофакторного дисперсионного анализа (ANOVA) с повторяющимися наблюдениями с использованием программы «Statistica 10,0». Значения $p < 0,05$ считались статистически значимыми.

Результаты исследования и их обсуждение.

В ходе исследования установлено, что на препарированной поверхности дентина образуется смазанный слой, представленный участками гиперминерализованного дентина и опилками, которые запечатывают дентинные каналы (рис. 3). Кондиционирование поверхности приводит к частичному удалению смазанного слоя. На микрофотографиях поперечного среза дентина хорошо визуализируется как открытые, так и частично раскрытые дентинные каналы различной формы (овальной, округлой), края дентинных каналов неровные, отдельные дентинные трубочки имеют трещины как фактор гипер- и деминерализации дентина (рис. 4).

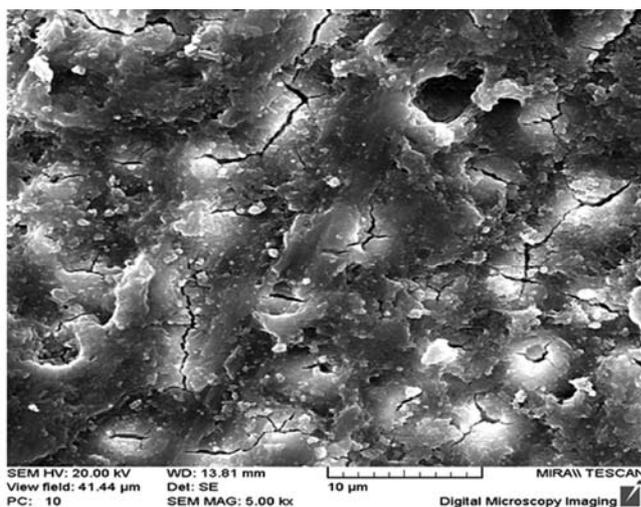


Рис. 3. Поверхность дентина зуба после препарирования (x500)

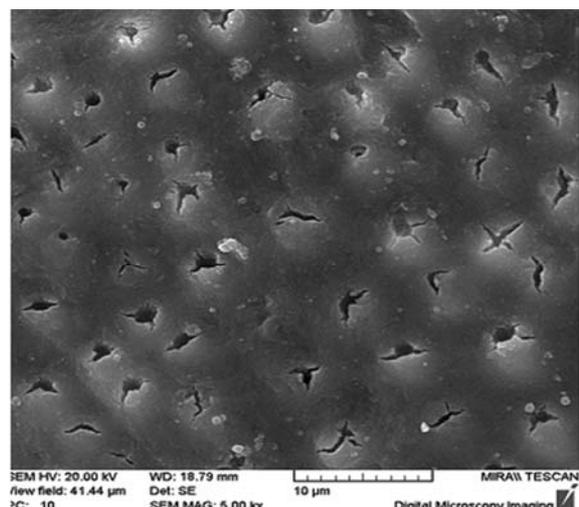


Рис. 4. Поверхность отпрепарированного дентина зуба после кондиционирования (x500)

Таблиця 1 – Середнє вміщення мікроелементів (Ca, F, P, Sr) в товщі дентина і на границі «СИЦ-дентин»

Тестируємі СИЦ	Мікроелементи складу СИЦ вагових %	Без кондиціонування дентина зуба		С кондиціонуванням дентина зуба	
		Границя «СИЦ-дентин» середнє значення вагових % і 95%ДІ	Дентин середнє значення вагових % і 95%ДІ	Границя «СИЦ-дентин» середнє значення вагових % і 95%ДІ	Дентин середнє значення вагових % і 95% ДІ
Iono Gem	Ca	27,6 [27,1 - 28,1]	26,6 [26,2 - 27,0]	28,3 [27,9 - 28,7]	26,6 [26,2 - 27,0]
Гіофил	Ca	28,9 [28,4 - 29,4]	26,9 [26,6 - 27,3]	30,6 [30,2 - 31,1]	27,0 [26,6 - 27,4]
Iono Gem	F	8,3 [7,0 - 9,7]	2,4 [1,3 - 3,4]	10,2 [9,0 - 11,5]	4,0 [2,9 - 5,1]
Гіофил	F	9,4 [8,0 - 10,9]	3,2 [2,1 - 4,3]	11,4 [10,1 - 12,7]	4,9 [3,8 - 6,0]
Iono Gem	P	14,2 [12,6 - 15,8]	14,2 [12,9 - 15,5]	15,6 [14,1 - 17,0]	15,1 [13,8 - 16,4]
Гіофил	P	14,6 [13,0 - 16,3]	14,6 [13,4 - 15,9]	15,3 [13,8 - 16,8]	15,1 [13,8 - 16,4]
Iono Gem	Sr	1,1 [0,3 - 1,9]	0,6 [0,0 - 1,3]	1,1 [0,3 - 1,8]	1,2 [0,5 - 1,9]
Гіофил	Sr	1,7 [0,9 - 2,5]	0,9 [0,2 - 1,6]	1,4 [0,6 - 2,1]	0,8 [0,2 - 1,5]
Iono Gem	Ca/P	1,9 [1,3 - 2,6]	1,9 [1,4 - 2,4]	1,8 [1,3 - 2,4]	2,0 [1,5 - 2,5]
Гіофил	Ca/P	2,0 [1,3 - 2,6]	1,8 [1,4 - 2,3]	2,0 [1,4 - 2,6]	1,8 [1,3 - 2,3]

Таблиця 2 – Різниця вагових % мікроелементів на границі «СИЦ-дентин» після кондиціонування дентина зуба і без кондиціонування поверхності дентина зуба

СИЦ і мікроелементи	Різниця вміщення мікроелементів на границі проведення і без проведення кондиціонування дентина зуба, вагових %, 95% ДІ	p-value
КАЛЬЦІЙ		
*IG CON - IG NO	0,69 [0,16 - 1,22]	0,01
**Гіофил CON - Гіофил NO	1,73 [1,18 - 2,27]	0,00
ФТОР		
*IG CON - IG NO	1,91 [0,02 - 3,80]	0,048
**Гіофил CON - Гіофил NO	1,99 [0,01 - 3,98]	0,049
КРЕМНІЙ		
*IG CON - IG NO	-0,80 [-1,57 - -0,04]	0,041
**Гіофил CON - Гіофил NO	0,02 [-0,78 - 0,81]	0,960
ФОСФОР		
*IG CON - IG NO	1,34 [0,50 - 2,19]	0,004
**Гіофил CON - Гіофил NO	0,70 [-0,17 - 1,57]	0,111
СТРОНЦІЙ		
*IG CON - IG NO	-0,05 [-0,95 - 0,85]	0,908
**Гіофил CON - Гіофил NO	-0,47 [-1,41 - 0,47]	0,320
СООТНОШЕННЯ Ca/P		
*IG CON - IG NO	-0,12 [-0,24 - 0,00]	0,044
**Гіофил CON - Гіофил NO	0,02 [-0,10 - 0,15]	0,676

Примечания: *IG CON - IG NO – Iono Gem після кондиціонування дентина - Iono Gem без кондиціонування дентина; **Гіофил CON - Гіофил NO – Гіофил після кондиціонування – Гіофил без кондиціонування дентина.

Результаты микрорентгеноспектрального анализа выявили различия в содержании микроэлементов на границе «СИЦ-дентин». Полученные результаты свидетельствуют о влиянии кондиционирования поверхности дентина на ионообменные процессы СИЦ с подлежащим дентином зуба (табл. 1, 2).

На основании результатов микрорентгеноспектрального анализа было установлено, что процесс кондиционирования усиливает ионообмен в системе «зуб – пломба». Отмечалось увеличение содержания кальция и фтора на границе «СИЦ-дентин», различия содержания весовых процентов Са и F статистически значимы. Так, размер эффекта Iono Gem для кальция равен 0,69 вес.% (p = 0,01), Гиофила - 1,73 вес.% (p = 0,00), для фтора – 1,91 вес.% (p = 0,048) и 1,99 вес.% (p = 0,049) соответственно.

Увеличение содержания фосфора после кондиционирования дентина в сравнении с не кондиционированной поверхностью дентина выявлено после применения Iono Gem, различие составляет 1,34 вес.% (p = 0,004), для Гиофила размер эффекта составил 0,70 вес.% (p = 0,111).

Различия в содержании весовых процентов остальных элементов статистически не значимы.

В ходе проведенного исследования образцов зубов с кариозными полостями установлено снижение содержания Са и P на поверхности кариозного дентина, что указывает на процесс деминерализации, так, средние значения содержания кальция составляет 19,27 весовых %, фосфора - 12,88 весовых %, соотношение Са/P - 1,5.

Проведенный сравнительный анализ соотношения Са/P в кариозном дентине зубов и на границе «СИЦ-дентин» выявил статистически значимое возрастание показателей соотношения Са/P на границе «СИЦ-дентин» как после проведения кондиционирования, так и без кондиционирования поверхности дентина (p<0,001 и p=0,030). Полученные результаты различий соотношения Са/P представлены в таблице 3. Оптимальное соотношение Са/P

чистого гидроксиапатита дентина и эмали составляет 1,67. Содержание Са и P при кариесе уменьшается, что приводит к снижению уровня кариесрезистентности. Полученные результаты подтверждают способность исследуемых СИЦ к ионообменным процессам с подлежащим дентином зуба.

На основании полученных результатов исследования были сформулированы следующие

Выводы:

1. Кариозный процесс влияет на микроэлементный состав дентина зуба, отмечается снижение содержания микроэлементов Са, P, соотношения Са/P до 1,5 [1,3-1,7].
2. Кондиционирование поверхности дентина после одонтопрепарирования обеспечивает чистоту его поверхности, способствует частичному раскрытию дентинных канальцев.
3. Кондиционирование поверхности дентина способствует увеличению ионообменных процессов, повышает процентное содержание микроэлементов Са и F на границе «СИЦ-дентин».
4. Весовое соотношение Са/P на границе «СИЦ-дентин» возрастает после применения исследуемых СИЦ, различия соотношения Са/P в дентине и на границе «СИЦ-дентин» статистически значимо возрастают как после проведения кондиционирования дентина, так и без его проведения, что может способствовать повышению кариесрезистентности тканей зуба.

Перспективы дальнейших исследований.

Исследования по теме: «Влияние стеклоиономерных цементов на изменение химического состава дентина коронки зубов» будут продолжаться. Впервые в Республике Беларусь, планируется более детально исследовать проникновение микроэлементов из состава СИЦ в структуру эмали, а также глубину их пенетрации в дентинные канальцы и межпризмные пространства эмали.

Практическое значение исследования состоит в дифференцированном подходе выбора стеклоиономерных цементов в зависимости от диагноза и уровня кариесрезистентности зубов пациентов.

Таблица 3 – Различия соотношения Са/P в кариозном дентине и на границе «СИЦ-дентин» в зубах, запломбированных СИЦ

Испытуемые образцы	Среднее Са/P	Различия соотношения Са/P в кариозном дентине и на границе «СИЦ-дентин»	p-value
Кариозный дентин	1,5 [1,3 - 1,7]		
Гиофил	2,1 [1,9 - 2,3]	0,610 [0,858-0,363]	<0,001
Гиофил + кондиционирование дентина	2,1 [1,9 - 2,3]	0,604 [0,841-0,366]	<0,001
Iono Gem	2,2 [2,0 - 2,4]	0,689 [0,931-0,446]	<0,001
Iono Gem + кондиционирование дентина	1,8 [1,6 - 1,9]	0,259 [0,492-0,026]	0,030

References

1. Kuzmina EM. Primenenie stekloionomernogo tsementa dlya profilaktiki i lecheniya kariesa zubov. *Stomatologiya dlya vsekh*. 1999; 1: 7–8. [Russian].
2. Lobovkina LA, Romanov AM. Analiz effektivnosti primeneniya stekloionomernykh tsementov novogo pokoleniya v praktike vracha-stomatologa. *Institut stomatologii*. 2013; 4: 64–5. [Russian].
3. Gilmiyarov EM, i dr. Manipulyatsionnye, esteticheskie svoystva, biosovmestimost sovremennykh adgezivnykh i plombirovochnykh materialov. *Ros stomatol zhurn*. 2014; 3: 30–3. [Russian].
4. Nikolaenko SA. Issledovanie adgezii stekloionomernykh tsementov k dentinu. *Stomatologiya*. 2005; 84 (1): 4–6. [Russian].
5. Sokolov EI, Maunt GDzh. Udivitelnyy mir stekloionomerov. *Maestro stomatol*. 2002; 2: 61–5. [Russian].
6. Amaral MT, Guedes-Pinto AC, Chevitaese O. Effects of a glass-ionomer cement on the remineralization of occlusal caries an in situ study. *Braz Oral Res*. 2006; 20 (2): 91–6.
7. Beiruti N, Frencken JE, van 't Hof MA, van Palenstein Helderma WH. Caries-preventive effect of resin-based and glass ionomer sealants over time: A systematic review. *Community Dent and Oral Epidemiol*. 2006; 34 (6): 403–9. DOI: 10.1111/j.1600-0528.2006.00321.x.
8. Hurrell-Gillingham KE, Reaney IM, Miller CA, Hatton PV. Devitrification of ionomer glass and its effect on the in vitro biocompatibility of glass ionomer cements. *Biomaterials*. 2003; 24 (18): 3153–60. DOI: 10.1016/S0142-9612(03)00124-8.
9. Helvatjoglu-Antoniades M, Karantakis P, Papadogiannis Y, Kapetanos H. Fluoride release from restorative materials and a luting cement. *The J of Prosthet Dent*. 2001; 86 (2): 156–64. DOI: 10.1067/mpr.2001.116778.
10. Qvist V, Poulsen A, Teglers PT, Mjör IA. Fluorides leaching from restorative materials and the effect on adjacent teeth. *Int Dent J*. 2010; 60 (3): 156–60.
11. Goenka S, Balu R, Kumar Sampath TS. Effects of nanocrystalline calcium deficient hydroxyapatite incorporation in glass ionomer cements. *J of the Mech Behav of Biomed Mater*. 2012; 7: 69–76. DOI: 10.1016/j.jmbbm.2011.08.002.
12. Zaluzniak I, Palamara JE, Wong RH, Cochrane NJ, Burrow MF, Reynolds EC. Ion release and physical properties of CPP-ACP modified GIC in acid solutions. *J of Dent*. 2013; 41 (5): 449–54. DOI: 10.1016/j.jdent.2013.02.003.
13. Malik M, Sharms K. Chemistry, composition and biocompatibility of gic's with future horizons: an insight. *J of Dent Herald*. 2015; 2 (1): 007–010.
14. Mickenautsch S, Mount G, Yengopal V. Therapeutic effect of glassionomers: an overview of evidence. *Aust Dent J*. 2011; 56 (1): 10–5. DOI: 10.1111/j.1834-7819.2010.01304.x.
15. Mount GJ. Znachenie vodnogo balansa dlya stekloionomernykh tsementov. *Novoe v stomatologii*. 2003; 6: 86–90. [Russian].
16. Maneenut C, Nikaido T, Foxton RM, Tagami J. Effect of glass ionomer cements on nanohardness of caries-affected dentin. *International Chinese Journal of Dentistry*. 2003; 3: 122–30.
17. Ngo H, Marino V, Nount GJ. Calcium, strontium, aluminium, sodium and fluoride research from four glassionomers. *J of Dent Res*. 1998; 77: 641.
18. Ngo H. Glass-ionomer cements as restorative and preventive materials. *Dent Clin of North Am*. 2010; 54 (3): 551–63. DOI: 10.1016/j.cden.2010.04.001.
19. Salar DV, Garcia-Godoy F, Flaitz CM, Hicks MJ. Potential inhibition of demineralization in vitro by fluoride-releasing sealants. *J of the Am Dent Assoc*. 2007; 138 (4): 502–6. DOI: 10.14219/jada.archive.2007.0203.
20. Prabhakar AR, Jidi PM, Basappa N. Comparative evaluation of the remineralizing effects and surface microhardness of glass ionomer cements containing bioactive glass (s53p4): an in vitro study. *Int J of Clin Pediatr Dent*. 2010; 3 (2): 69–77.

УДК 616. 314. 11: 615. 46

ВПЛИВ СКЛОІОНОМІРНИХ ЦЕМЕНТІВ НА ЗМІНУ ХІМІЧНОГО СКЛАДУ ДЕНТИНУ КОРОНКИ ЗУБІВ

Чистякова Г. Г., Петрук О. А.

Резюме. Найбільш важливими складовими сучасних склоіономірних цементів дослідники вважають F, Ca і Sr, які називають елементами внутрішньої ремінералізації.

Мета дослідження – вивчити зміни складу дентину коронки зубів при пломбуванні зубів склоіономірними цементами in vitro. В статті наведені результати оцінки впливу процесу кондиціонування дентину зуба на іонообмін мікроелементів склоіономірного цементу з дентином зубів.

Мікроскопічне дослідження якості адгезії СИЦ до дентину проводили за допомогою скануючого електронного мікроскопа «Mira» фірми «Tescan» (Чехія) × 20 - 1000, дослідження елементного складу СИЦ, дентину і межі «СИЦ-дентин» проводили за допомогою мікрорентгеноспектрального аналізатора «INCA 350» фірми «Oxford Instruments» (Англія).

Встановлено, що кондиціонування поверхні дентину забезпечує чистоту його поверхні, сприяє частковому відкриттю дентинних каналців і поліпшенню адгезійної зв'язки «СИЦ-дентин». Крім того,

кондиціювання дентину сприяє збільшенню іонообмінних процесів, підвищує відсотковий вміст мікроелементів Ca і F на кордоні «СИЦ-дентин». Вагове співвідношення Ca / P на межі «СИЦ-дентин» зростає після застосування досліджуваних СИЦ, відмінності між співвідношенням Ca / P в дентині і на межі «СИЦ-дентин» статистично значимо зростають, як після проведення кондиціювання дентину, так і без його проведення, що може сприяти підвищенню карієсрезистентності тканин зуба.

Ключові слова: склоіономерні цементы, іонообмін, кальцій, фтор, кондиціювання дентину.

UDC 616. 314. 11: 615. 46

**Glass Ionomer Cements' Effect on the Change
in the Chemical Composition of Tooth Crown Dentin**

Chistyakova G., Petrouk A.

Abstract. F, Ca and Sr which are also called internal remineralization elements are the most important components of modern glass ionomer cements.

The purpose of the study is to examine the changes in the composition of dentin tooth crowns with fillings glass ionomer cements in vitro and to assess the effect of the dentin conditioning process on the ion exchange between the material (GIC) and the teeth' dentin. A microscopic study of the quality of adhesion of GIC to dentin was carried out using a Scanning Electron Microscope «Mira» by Tescan (Czech Republic)×20-1000, an investigation of the elemental composition of GIC, dentine, and the GIC-dentin boundary was carried out using an INCA 350 micro-X-ray spectrometer Firm «Oxford Instruments» (England).

It was found out that conditioning of the dentin surface ensures the cleanliness of its surface, contributes to the partial opening of the dentinal tubules and the improvement of the «GIC-dentin» adhesion. In addition, dentine conditioning promotes an increase in ion-exchange processes, increases the percentage of trace elements Ca and F at the border «GIC-dentine». The weight ratio of Ca/P at the border of «GIC-dentin» increases after the application of the investigated GIC, the difference between the ratio of Ca/P in the dentin and the border «GIC-dentin» increases significantly after conditioning dentin, which can contribute to increasing caries resistance of tooth tissues.

Keywords: conditioning of the dentin, glass ionomer cements, ion exchange, calcium, fluor.

Стаття надійшла 18.09.2017 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

ГУМАНІТАРНІ ПИТАННЯ МЕДИЦИНИ І ПРОБЛЕМИ ВИКЛАДАННЯ В ВИЩІЙ ШКОЛІ

DOI: 10.26693/JMBS02.05.162

UDC 378.016: 611

Navarchuk N., Guzik O.

NEW COMMUNICATIVE EDUCATIONAL TOOLS USAGE IN THE STUDY OF HUMAN ANATOMY

Higher State Educational Establishment of Ukraine “Bukovinian State Medical University”,
Chernivtsi, Ukraine

navarchuk.nata@bsmu.edu.ua

Improvement of pedagogical skills in a high school is one of the most important tasks for the modern educational modernization. Future doctors' training presupposes reliable digestion and retention in memory of the large information volume, which is necessary for their further professional activity. Different students learn anatomy in different ways. Most adopt a style that is the result of several attempts to develop a successful strategy, and that leads to a consolidated body of knowledge that can be applied successfully in a clinical context.

The purpose of the research was to examine the selection of anatomy teaching methods and to ensure their efficiency for mentoring students to the terms and conditions of the educational process in a medical university.

Materials and methods. The study and analysis of local and foreign literature sources was conducted.

Art-based approaches to teaching and learning add new dimensions to the educational environment and to the students' experience. Its main advantage is the creation of so called “learning landmarks”: vivid experiences which are memorable and which provide access to the educational content associated within that context. In particular, students acquire a good understanding of dimensions and positions of anatomical structures using this method while studying.

One of the methods widely used in educational process is mnemonics – the set of methods and techniques, facilitating memorizing and increasing memory volume by creation of artificial associations. Mnemonics use permits to transfer information to forms, easily retained in the long-term memory. It should be noted, that only small percentage of required information

may be remembered with logic links assistance. The most part of it does not lend itself to logical systematization. By means of these methods emotional memory is developed, which preserves sensations, feelings, emotional coloring of events, and determines the ability to experience situations which seem to have been forgotten.

The anatomy demonstrator has traditionally been a medically qualified individual, with some clinical experience and who completed a training to become a surgeon, anesthesiologist, or radiologist. The clinically trained anatomy demonstrator is placed to highlight to students the importance of integrating clinically relevant anatomy into their learning, and is recognized by students. Using such an approach allows students to realize the importance and relevance of anatomy knowledge in their later learning and practice.

Team-based learning is a student-centered instructional strategy that allows one instructor to facilitate a large class. This helps to ensure that students develop highly functioning teams. Students are held individually accountable for their own preparation and contribution to team performance, receive immediate and frequent feedback about their performance. Finally, assignments are designed to promote learning and team development.

Conclusions. Students can be engaged in the learning process by a variety of learning styles. New integrative teaching methods have to be ancillary and complement the anatomy education and the lecture experience. The modern way of anatomy teaching encompasses these paths as well as the most advanced teaching and learning techniques that comprehend the most efficacious pedagogic methods proven

to maximize the teacher's activity and the learner's performance. For students, four main objectives require feedback during the anatomy course as well as upon completion: consistent demonstration of professional and ethical behavior, effective communication, display of effective teamwork and display of leadership.

Keywords: anatomy, learning styles, pedagogics, students.

Introduction. Human anatomy has historically been a milestone in medical education regardless of nation, racial background, or medical school system. By learning anatomy medical students get a first "impression" about the human body structure which is the basis for understanding pathologic and clinical problems. During the last century, lectures and discussions were commonly used in pedagogy worldwide. Nowadays, number of innovative methods of anatomy teaching appeared and proved to be more efficient than standard ones [22, 23]. Traditional anatomy education was based on topographical structural anatomy taught in lectures and practical classes has been replaced by a multiple range of study modules, including problem-based learning, plastic models or computer-assisted learning, and curricula integration [5]. Anatomical knowledge is fundamentally important for the learning and practicing medicine. However, there is considerable discussion among doctors towards the level of anatomical knowledge required for general and specialist medical and surgical practice. For many years clinical tutors discuss their concerns about the level of anatomical knowledge of undergraduate medical students [6, 13]. These requirements were proved recently based on a study of clinical tutors. The results of the research showed that 2/3 of students studying medicine possess poor level of anatomical knowledge. Thus, there is a concern that anatomical knowledge amongst medical students and newly qualified doctors may be at the low level. In addition, number of reports was made suggesting the lack of students' and young specialists' anatomical knowledge and increasing number of clinical errors in their medical practice [14].

The aim of our research is to enhance the knowledge level in clinically focused anatomy and other basic sciences, by developing learning packages, which will form an integral part of medical students' clinical attachments [21]. This will allow vertical integration of the basic sciences through the entire undergraduate medical curriculum in a clinically based sphere. Different students learn anatomy in different ways [7]. Most adopt a style that is the result of several attempts to develop a successful strategy, in terms of outcome for assessment, and that leads to a consolidated body of knowledge that can be applied

successfully in a clinical context. It takes time, and it may not happen until the second semester when the most successful strategy is identified [12, 15].

The purpose of the research is to examine the selection of the anatomy teaching methods and to ensure their efficiency for mentoring students to the terms and conditions of educational process in a medical university.

Materials and methods. The study and analysis of local and foreign literature sources was conducted.

The anatomy demonstrator has traditionally been a medically qualified individual, with some clinical experience who also passed a training to become a surgeon, anesthesiologist, or radiologist [17, 19]. The clinically trained anatomy demonstrator is placed to highlight to students the importance of integrating clinically relevant anatomy into their learning, and is recognized by students. Using such an approach allows students to realize the importance and relevance of the anatomy knowledge to their later learning and practice [27]. In addition, demonstrators are in an appropriate position to act as role models for students and should be able to exhibit a range of desirable attributes such as leadership, professionalism, and support and can provide opportunities for challenging the ethical awareness of students [18].

Art-based approaches to teaching and learning can add new dimensions to the educational environment and expand students' experience [8]. Body painting remains one of the most popular art-based modalities used within anatomy education. Body painting is a useful tool for learning gross and surface anatomy. It actively engages students in the learning process and enables long-term retention of knowledge [10]. The use of bold color promotes memorability and adds an element of fun. Utilizing body painting encourages students to confront issues associated with clinical examination such as vulnerability, communication, professionalism, and body image in a positive and safe learning environment. Life drawing, clay modeling, and other art-based approaches are also educationally beneficial due to their engagement, memorability, and context outside of the dissecting room. Students have reported body painting as a highly motivating exercise [9]. Its main advantage appears to be the creation of so called "learning landmarks": vivid experiences which are memorable and which then provide access to the educational content associated within that context. In particular, students acquire a good understanding of dimensions and positions of anatomical structures using this method while studying. It is a highly memorable experience, which gives students an appreciation of the links between the visual, tactile, and auditory aspects of human anatomy [11, 26].

One of the routes in the educational process is mnemonics – the set of methods and techniques, facilitating memorizing and increasing memory volume by creation of artificial associations [28]. Mnemonics use permits to transfer information to forms, easily retained in the long-term memory. Peculiarity of human anatomy studying is the fact, that only small percentage of required information may be remembered with logic links assistance. The most part of it does not lend itself to logical systematization. Just to remember such information blocks in the process of human anatomy studying we've offered various mnemonic and interactive methods of teaching, based mostly on imaginative thinking [3]. Some of them are: 1. Transformation of memorized information into bright concrete images (teacher's demonstration of the structural parts of the organ with analogy in human body structures (the teacher says: «I am uterus» – shows arms as uterine tubes analogues, body – as uterine body, and the waist is the cervix). 2. Mnemonic abbreviations (for example, liver port composition parts – DVA, where D – ductus hepaticus communis, V – vena portae, A – arteria hepatica propria). 3. Position of memorized terms letters (composition parts of roots of lung in the right side BAVV, in the left side – ABVV, where A – pulmonary artery, B – primary bronchus, V – pulmonary veins); upper extremity skin innervation «UMRU» – U – n. ulnaris, M – n. medianus, R – radialis). 4) Associative visual and auditory methods. Use of anatomic “tales” and animated cartoons. 5) Role-playing games method – Imitation of in-hospital and resuscitation conditions with use of anatomy and topology knowledge and skills [2]. Due to these methods emotional memory is developed, which preserves sensations, feelings, emotional coloring of events, and determines ability to experience again situations which seem to have sunk into oblivion [1].

Team-based learning (TBL) is a student-centered instructional strategy that allows one instructor to facilitate a large class. First, teams of students are purposefully created and managed throughout the duration of the course. This helps to ensure that students develop into highly functioning teams. Second, students are held individually accountable for their own preparation and contribution to team performance. Third, students receive immediate and frequent feedback about their performance. Finally, assignments are designed to promote learning and team development. TBL is an effective way to augment the traditional dissection laboratory experience. TBL may also

improve long-term retention of anatomical knowledge, although more research is needed to confirm this finding. Finally, TBL improves students' perceptions about teamwork, which otherwise are decreased in second- and third-year students [16].

Millennial generation learners sometimes referred to as digital natives [20] – individuals whose development has been infused with technology – have had extensive experience with digital exploration, gaming, and communication and are purported to be adept with user friendly digital devices. Despite the pervasive use of technology by this generational cohort, data indicates that their proficiency with commonplace digital devices does not necessarily translate into an aptitude for educational technology. Educators should not presume that all next-generation learners, let alone learners from previous generations, will be skilled in the use of educational technology such as integrated educational content platforms, anatomical simulators, and virtual anatomy programs [24]. Sufficient instruction must be available to appropriately prepare learners in the use of technology that is employed to deliver content. Time management is crucial to millennial generation learners who feel under great pressure to achieve and are always attempting to expedite successful completion of their requirements. Clear directives on the use of educational technology will maximize learner engagement with and benefit from these resources. Upfront instruction on technological applications can reduce invested effort and help learners facilitate time management [25].

Conclusions. Students can be engaged in the learning process by a variety of learning styles. New integrative teaching methods have to be ancillary and complement the anatomy education and the lecture experience. The modern way of anatomy teaching encompasses these paths as well as the most advanced teaching and learning techniques that comprehend the most efficacious pedagogic methods proven to maximize the teacher's activity and the learner's performance. For students, four main objectives require feedback during the anatomy course as well as upon completion: consistent demonstration of professional and ethical behavior, effective communication, display of effective teamwork and display of leadership.

Further research prospects. Questions of innovative methodology and digital technology linked with traditional pedagogy can be researched in future. They can be used to create advancing sequential cycles of conceptualization, experience, and reflection which will advance the learner's knowledge level.

References

1. Gayvoronskiy IV, Nichiporuk GI, Tikhonova LP, i dr. Sovremennyye podkhody k organizatsii uchebnogo protsessa na kafedre anatomii cheloveka. *Zhurnal teoreticheskoy i prakticheskoy meditsiny*. 2010; 8: 292-5. [Russian].

2. Navarchuk NM. Rozvytok kreatyvnykh yakostey navchannya z vykorystannyam interaktyvnykh metodiv. *Aktualni pytannya vyshchoi medychnoi ta farmatsevtichnoi osvity: dosvid, problemy, innovatsiyi ta suchasni tekhnolohiyi*: materialy navchalno-metodychnoi konferentsiyi (Chernivtsi, 19 kvitnya 2017 r.). Chernivtsi, 2017. s. 494-5. [Ukrainian].
3. Fomin NF. Problemy podgotovki professorsko-prepodavatelskogo sostava anatomicheskikh kafedr v svete sobstvennogo i zarubezhnogo opyta. *Vestnik rossiyskoy voenno-meditsinskoy akademii*. 2016; 2 (54): 254-6. [Russian].
4. Bergman EM, Prince KJAH, Drukker J, van der Vleuten CP, Scherpbier AJ. How much anatomy is enough? *Anatomical Sciences Education*. 2008; 1 (4): 184–8. DOI: 10.1002/ase.35.
5. Bolender DL, Ettarh R, Jerrett DP, Laherty RF. Curriculum integration - course disintegration: what does this mean for anatomy. *Anatomical Sciences Education*. 2013; 6 (3): 205-8.
6. Camp CL, Gregory JK, Lachman N, Chen LP, Juskewitch JE, Pawlina W. Comparative efficacy of group and individual feedback in gross anatomy for promoting medical student professionalism. *Anat Sci Educ*. 2010; 3 (2): 64-72. DOI: 10.1002/ase.142.
7. Engels PT, de Gara C. Learning styles of medical students, general surgery residents, and general surgeons: implications for surgical education. *BMC Med Educ*. 2010; 10 (1): 51-2. doi: 10.1186/1472-6920-10-51.
8. Finn G, McLachlan J. A qualitative study of student responses to body painting. *Anat Sci Educ*. 2010; 3: 33-8. DOI: 10.1002/ase.119.
9. Finn G. Twelve tips for running a successful body painting teaching session. *Med Teach*. 2010; 32 (11): 887–90. DOI: 10.3109/0142159X.2010.507708.
10. Fraher J, Evans DJR. Training tomorrow's anatomists today: a partnership approach. *Anat Sci Educ*. 2009; 2: 119-25. DOI: 10.1002/ase.81.
11. Fruhstorfer BH, Palmer J, Brydges S, Abrahams PH. The use of plastinated prosections for teaching anatomy — the view of medical students on the value of this learning resource. *Clinical Anatomy*. 2011; 24 (2): 246–52. DOI: 10.1002/ca.21107.
12. Gogalniceanu P, Palman J, Madani H, Sheena Y, Birch W, Paraskeva P, Douek M. Traditional undergraduate anatomy education—a contemporary taboo? *ANZ Journal of Surgery*. 2010; 80 (1): 6-7. DOI: 10.1111/j.1445-2197.2009.05167.x.
13. Hildebrandt S. Lessons to be learned from the history of anatomical teaching in the United States: The example of the University of Michigan. *Anat Sci Educ*. 2010; 3: 202–12. DOI: 10.1002/ase.166.
14. Johnson EO, Charchanti AV, Troupis TG. Modernization of an anatomy class: From conceptualization to implementation. A case for integrated multimodal-multidisciplinary teaching. *Anat Sci Educ*. 2012; 5: 354–66. DOI: 10.1002/ase.1296.
15. Klement BJ, Paulsen DF, Wineski LE. Anatomy as the backbone of an integrated first year medical curriculum: design and implementation. *Anat Sci Educ*. 2011; 4: 157-69. PMID: 21538939. DOI: 10.1002/ase.217.
16. Koles PG, Stolfi A, Borges NJ, Nelson S, Parmelee DX. The impact of team-based learning on medical students' academic performance. *Acad Med*. 2010; 85: 1739–45. DOI: 10.1097/ACM.0b013e3181f52bed.
17. Lachman N, Christensen KN, Pawlina W. Anatomy teaching assistants: facilitating teaching skills for medical students through apprenticeship and mentoring. *Med Teach*. 2013; 35 (1): e919–25. DOI: 10.3109/0142159X.2012.714880.
18. Lockwood AM, Roberts AM. The anatomy demonstrator of the future: An examination of the role of the medically qualified anatomy demonstrator in the context of tomorrow's doctors and modernizing medical careers. *Clin Anat*. 2007; 20 (4): 455-9. DOI: 10.1002/ca.20427.
19. Louw G, Eizenberg N, Carmichael SW, et al. The place of anatomy in medical education. *Medical Teacher*. 2009; 31 (5): 373–86.
20. Margaryana A, Littlejohn A, Vojt G. Are digital natives a myth or reality? University students' use of digital. *Comput Educ*. 2011; 56: 429-40.
21. McHanwell S, Davies DC, Morris J. A core syllabus in anatomy for medical students - adding common sense to need to know. *Eur J Anat*. 2007; 11 (Suppl 1): 3-18.
22. McKeown PP, Heylings DJA, Stevenson M, McKelvey KJ, Nixon JR, McCluskey DR. The impact of curricular change on medical students' knowledge of anatomy. *Med Educ*. 2003; 37: 954–61.
23. Naylor RA, Hollett LA, Castellvi A, Valentine RJ, Scott DJ. Preparing medical students to enter surgery residencies. *Am J Surg*. 2010; 199: 105–9. DOI: 10.1016/j.amjsurg.2009.09.003.
24. Prensky M. H. Sapiens digital: From digital immigrants and digital natives to digital wisdom. *Innovate*. 2009; 5 (3): 1–9.
25. Rizzolo LJ, Rando WC, O'Brien MK, Haims AH, Abrahams JJ, Stewart WB. Design, implementation, and evaluation of an innovative anatomy course. *Anat Sci Educ*. 2010; 3: 109–20. DOI: 10.1002/ase.152.
26. Smith CF, Mathias HS. What impact does anatomy education have on clinical practice? *Clin Anat*. 2011; 24: 113–9. DOI: 10.1002/ca.21065.
27. Vasan NS, DeFouw DO, Holland BK. Modified use of team-based learning for effective delivery of medical gross anatomy and embryology. *Anat Sci Educ*. 2008; 1: 3-9. DOI: 10.1002/ase.5.
28. Waterston SW, Stewart IJ. Survey of clinicians' attitudes to the anatomical teaching and knowledge of medical students. *Clin Anat*. 2005; 18: 380-4. DOI: 10.1002/ca.20101.

УДК 378.016: 611

**ИСПОЛЬЗОВАНИЕ НОВЕЙШИХ КОММУНИКАТИВНЫХ СПОСОБОВ ОБУЧЕНИЯ
В ИЗУЧЕНИИ АНАТОМИИ ЧЕЛОВЕКА**

Наварчук Н. Н., Гузик А. В.

Резюме. Преподавателям медицинских вузов необходимо мотивировать студентов, как к усвоению конкретной дисциплины, так и развивать интерес к продолжению обучения в будущем, а для этого сам процесс обучения должен стать интересным. К факторам, которые стимулируют активность студентов, относятся: познавательный и профессиональный интерес, творческий характер учебно-познавательной деятельности, элемент соревновательности для создания здоровой конкуренции, игровой характер проведения занятий; эмоциональное воздействие указанных факторов. Ряд исследователей видят источники активности в их взаимосвязи с личностью преподавателя и способами его работы.

Ключевые слова: анатомия, методы обучения, педагогика, студенты.

УДК 378.016: 611

**ВИКОРИСТАННЯ НОВІТНІХ КОМУНІКАТИВНИХ ЗАСОБІВ НАВЧАННЯ
У ВИВЧЕННІ АНАТОМІЇ ЛЮДИНИ**

Наварчук Н. М., Гузик О. В.

Резюме. Викладачам медичних вишів необхідно мотивувати студентів, як до засвоєння конкретної дисципліни, так і розвивати інтерес до продовження навчання в майбутньому, а для цього сам процес навчання повинен стати цікавим. До факторів, які стимулюють активність студентів, належать: пізнавальний і професійний інтерес; творчий характер навчально-пізнавальної діяльності; елемент змагання задля створення здорової конкуренції; ігровий характер проведення занять; емоційний вплив зазначених чинників. Ряд дослідників вбачають джерела активності в їх взаємозв'язку з особистістю викладача та способами його роботи.

Ключові слова: анатомія, методи навчання, педагогіка, студенти.

Стаття надійшла 19.09.2017 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs02.05.167

УДК 611.127:591.4-092.9

Назарова Д. І.¹, Крамар С. Б.², Савочкіна М. В.², Шевченко І. В.²

ТЕСТУВАННЯ ЯК ОДИН З МЕТОДІВ ОБ'ЄКТИВІЗАЦІЇ ОЦІНЮВАННЯ СТУДЕНТІВ

¹Дніпровський медичний інститут традиційної і нетрадиційної медицини, Дніпро²ДЗ «Дніпропетровська медична академія Міністерства охорони здоров'я України», Дніпро

inna.sheva5365602@gmail.com

У статті розглядаються питання актуальності використання тестування, як засоби педагогічного вимірювання рівня та якості знань. У статті приведена історія виникнення тестів та перші кроки їх застосування у Європі. Точність, конкретність, ефективність, стандартизованість, вузька спрямованість тестів – усі ці ознаки позитивні якості тестування. Класифікація тестів за складністю, спрямованістю на визначення конкретних якостей або знань людини – робить цей метод контролю невід'ємною складовою роботи педагога. Стаття обговорює переваги та недоліки тестового контролю у вищих навчальних закладах. З різних боків розглядаються фактори, які впливають на доцільність, об'єктивність, достовірність використання даного методу педагогічного контролю. Автори розглядають у статті взаємодію інших різноманітних методів контролю знань та тестування.

Ключові слова: тест, тестування, об'єктивність тестів.

Вступ. Тестування, як метод оцінювання, набуло широкої популярності та активно використовується у навчальному процесі. З давніх часів відомо про тестування як діагностичну методику. Є відомості, що датовані III тисячоліттям до н.е., що в країнах Стародавнього Сходу застосовувались системи конкурсних випробувань інтелектуального характеру, за якими проводили відбір персоналу на керівні посади.

Широке застосування тестів у навчальному процесі почалося за кордоном. У шкільній практиці тести застосував Ф. Галтон у 1892 році. У 1894 році вперше у навчальних закладах з'явилися тести успішності (для перевірки знань, вмінь і навичок по окремим навчальним дисциплінам). Американець В. А. Макколл вперше поділив тести за напрямком на педагогічні (Educational Test) та психологічні (Intelligence Test). Макколл обґрунтував доцільність використання педагогічних тестів – об'єднання у групи учнів, які засвоюють рівний за обсягом матеріал з однаковою швидкістю. Засновником педагогічних вимірювань вважається американський психолог Е. Торндайк (1874–1949).

Сучасний етап розвитку тестування розпочинається з 1931 р. Пошуки фахівців спрямовані на підвищення об'єктивності тестів, створенні безперервної системи тестової діагностики, яка підпорядковується єдиній ідеї та загальним принципам, складанню нових, більш удосконалених засобів пред'явлення і обробки тестів, накопиченню та використанню діагностичної інформації.

Педагогіка на початку ХХ сторіччя прийняла тестову основу об'єктивного контролю. Перші наукові праці по теорії тестів з'явилися у межах взаємодії психології, соціології, педагогіки та інших наук, які займаються вивчення поведінки людини. Педагогічна тестологія - це прикладна методична теорія наукової педагогіки. Ключовими поняттями тестології, як однієї з методичних теорій, є вимірювання, тест, склад і форма завдання, надійність та валідність результатів вимірювання. Крім того, у тестуванні використовуються такі поняття статистичної науки, як вибіркова та генеральна сукупність, середні показники, варіація, кореляція, регресія та ін.

Основна частина. У 90-тих роках минулого сторіччя у життя вузів увійшло тестування, як форма контролю та навчання. Тести різних рівнів складності, навчальні, контролюючі, за темами, за розділами, з усієї дисципліни, комплексні усі вони спрямовані на вимірювання рівні знань тестуємих. Перед викладачами повстало багато питань, які пов'язані з використанням тестів: потрібно розробляти якісні, валідні тести; тестова база повинна бути відкритою для учнів чи ні; збереження конфіденційності завдань; чи достатньо об'єктивне використання тільки тестів для підсумкового контролю; чи потрібно використання декількох форм контролю. Відношення до тестування та думки викладачів та і учнів розділились. Визначитись з місцем тестів у системі навчання і контролю – це важлива задача, яка стоїть перед викладацьким складом кожного закладу.

Тестування (від слова test – іспит, перевірка). Тестування застосовується для визначення відповідності предмета означеним специфікаціям. У задачі тестування не входить визначення причин

невідповідності заданим вимогам. Тестування – один із розділів діагностики. Тестування використовується у техніці, медицині, психіатрії, освіті для визначення відповідності об'єкта тестування для виконання тих або інших функцій.

Тест можна визначити, як стандартизований, лаконічний, обмежений у часі іспит, який спрямований на визначення кількісних та якісних індивідуальних відмінностей.

За допомогою тестування краще інших ознак перевіряються знання, вміння, навички і уявлення. З точки зору педагогічних вимірювань корисно ввести два загальних показника якості знань – рівень і структура знань. Вони оцінюються за допомогою реєстрації оцінок, як за знання, так і за незнання усіх необхідних компонентів перевіряемого матеріалу. Для об'єктивізації цього процесу усі компоненти повинні бути однакові. Однаковими є й правила оцінювання для усіх хто складає тести. Ці умови відкривають шлях для об'єктивного порівняння індивідуальних структур знання або незнання.

Рівень знань з'ясовується при аналізі відповідей кожного тестованого на усі завдання теста. Чим більш вірних відповідей, тим вище індивідуальний тестовий бал іспитуемого. Цей тестовий бал асоціюється з поняттям "рівень знань" і проходить процедуру уточнення на базі тої або іншої моделі педагогічного вимірювання. Один і той рівень знань може бути отриманий за рахунок відповідей на різні завдання.

З початком активного розвитку ІТ технологій у якості інструмента аналізу завдань дуже ефективно використання комп'ютера. Сьогодні комп'ютерне тестування є одним з електронних засобів навчання (ЕСН).

Тести можливо розділити за багатьма ознаками. Основна класифікація – за спрямованістю тесту: оцінюванню підлягають здібності людини, його особисті якості, інтелект, окремі психічні функції (увага, пам'ять, уява), знання.

Відокремлюють групи тестів: традиційні та нетрадиційні тести.

Традиційний тест вирізняється складом, цілісністю і структурою. Він складається із завдань, правил їх застосування, оцінок за виконання кожного завдання і рекомендацій по інтерпретації тестових результатів. Результат традиційного тесту залежить від кількості питань у завданні, на які було надано правильна відповідь.

Нетрадиційні тести: до нетрадиційних тестів належать тести інтегративні, адаптивні, багаторівневі і, так звані, критеріально-орієнтовані тести.

1. Інтегративні тести.

Інтегративним можна назвати тест, який складається з системи завдань, спрямованих на узагальнену, підсумкову діагностику підготовленості

випускника освітнього закладу. Діагностика проводиться за допомогою таких завдань, вірні відповіді на які потребують інтегрованих (узагальнених, взаємопов'язаних) знань двох або більшої кількості навчальних дисциплін.

2. Адаптивні тести.

Адаптивні тести – це варіант автоматизованої системи тестування, в якій заздалегідь відомі параметри складності і диференціюючою здатності кожного завдання. Ця система існує у вигляді комп'ютерного банку тестів, упорядкованих у відповідності за характеристиками завдань. Найважливіша характеристика завдань адаптивного тесту – це рівень їх складності, який визначений емпірично: спершу ніж увійти у склад тестового банку, кожне завдання проходить практичне випробування на достатньо великій кількості типових учнів, контингентна який цікавить дослідника.

Поставлені цілі визначають вибір типу та виду тестового завдання, також важливий вплив на вибір тестів має характер матеріалу, який треба оцінити, вікові особливості тестованих.

Тестування, як форма контролю знань, має свої переваги і недоліки.

Переваги:

Тестування виступає як більш якісний та об'єктивний спосіб оцінювання, його об'єктивність досягається шляхом стандартизації процедури проведення, перевірки показників якості завдань і тестів в цілому.

Тестування – більш справедливий метод, воно ставить усіх учасників в рівні умови, як в процесі контролю, так і в процесі оцінювання, практично виключає суб'єктивізм викладача. За даними англійської асоціації NEAB, яка займається підсумковою атестацією учнів Великої Британії, тестування дозволяє зменшити кількість апеляцій більш ніж у три рази, робить процедуру оцінювання однаковою для усіх тестованих незалежно від місця мешкання, типу та виду освітнього закладу, в якому навчається тестований.

Тести виступають інструментом з великим обсягом можливостей для викладача. За необхідністю викладач може включати до тестування завдання, як з однієї теми, так і за темами усього курсу дисципліни. Якщо порівнювати з усним іспитом це виступає перевагою, так як на усний іспит вноситься 2–4 теми, а на письмовий – 3–5. Це збільшення обсягу матеріалу, який включається до тестових завдань, дозволяє виключити елемент випадковості при отриманні квітка на іспиті. За допомогою тестування викладач має можливість встановити рівень знань по предмету в цілому і по окремих його розділах. Робота із тестами по кожній темі мотивує учнів до опанування матеріалу. Таким чином, тестування виступає не тільки контролюючим засобом, але ще і навчальним.

Тести виявляються більш точним інструментом оцінювання: традиційна шкала оцінки складається тільки із чотирьох значень (5-бальна система) або дев'яти (12-бальна система), оцінювання тесту відбувається за кожне питання в завданні. Більша кількість тестів в завданні підвищує достовірність кінцевої оцінки.

Ефективно тестування з економічної точки зору. Основні витрати при тестуванні займає розробка якісного інструментарію, а це має разовий характер. Витрати на проведення тестів значно нижчі, ніж при письмовому або усному контролі. Проведення тестування і контроль результатів у великій групі залежить від кількості тестів у завданні, але цей час витрачається на усю групу разом, перевірка ж тестів відбувається взагалі за шаблоном або проводиться на комп'ютері, що скорочує час. Більш затратними за часом та напругою викладачів виступають усні та письмові іспити.

Тестування – це більш м'який спосіб для нервової системи учнів, так як воно ставить рівні умови для всіх, використовує єдину процедуру і єдині критерії оцінки.

Недоліки:

Розробка якісного тестового інструментарію – довгий і дорогий процес, який потребує роботи і уваги фахівців високого рівня.

Неможливість визначитись з причинами «пробелів» у знаннях учнів – виступає ще одним недоліком.

Тест не виявляє творчих знань (вирогідностей, абстрактних або методологічних знань).

Тестування може охоплювати багато тем і розділів дисципліни, але при цьому воно не надає людині, яка складає тести, часу для глибокого аналізу теми.

Забезпечення об'єктивності тесту потребує прийняття спеціальних заходів по конфіденційності тестових завдань. При повторному використанні тесту бажано внесення в завдання змін.

У тестуванні присутній елемент випадковості: учень, який не відповів на просте питання, може дати правильну відповідь на більш складне питання. Причиною такої ситуації може бути, як випадко-

ва помилка у першому питанні, так і вгадана відповідь у другому. Це знижує достовірність тестування і приводить до необхідності врахування вибіркової складової при аналізі результатів тестів.

Перелічені вище недоліки не дають нам змоги абсолютизувати можливості тестової форми вимірювання і контролю знань. Не підлягають перевірці за допомогою тестів інші характеристики засвоєння знань та вмінь. Наприклад, такі показники, як вміння конкретизувати свою відповідь прикладами, знання фактів, вміння зв'язки, логічно й доказово доносити свої думки.

Застосування тестового контролю необхідно і позитивно, але його треба використовувати з іншими формами і методами контролю різної складності. Наприклад, перевірка практичних навичок (показати та дати номенклатурну назву) – це перший рівень складності. Теоретичне опитування, питання якого теж поділяються за складністю. Другий рівень складності – це питання на які можна дати одну конкретну відповідь. Третій рівень складності – коли відповідь на питання потребує аналізу матеріалу та відбору потрібного для відповіді. Такий комплексний підхід до опитування дасть найбільш достовірнішу та об'єктивну картину оцінки тестуемого. А якщо до контрольних вимірів педагога, додається ще творча складова самої людини (участь у конференціях, диспутах, симпозіумах, написання статей у науковій видання) – все це найбільш об'єктивно характеризує тестуемого.

Висновки. Тестування зручний, точний, легкий в застосуванні, економічний, ефективний метод вимірювання та контролю знань.

Тестування має свої переваги та недоліки. Але не зважаючи на негативні якості тестування, як метода контролю, його позитивні тенденції переважають та підтверджують доцільність використання цієї технології у навчальному процесі. Тестування дозволить визначити якість підготовки учнів у кожному конкретному вузі.

Тестування обов'язково повинно використовуватись з іншими формами і методами перевірки і контролю знань, з урахуванням творчої ініціативної роботи людини.

References

1. Avanesov V. Opredelenie pedagogicheskogo testa. *Upravlenie shkoly*. 1999; 29: 8-14. [Russian].
2. Bespalko VP. *Slagaemye pedagogicheskoy tekhnologii*. M: Pedagogika, 1989. 190 s. [Russian].
3. Kuznetsov AA, Pugach VI, Dobudko TV, Matveeva NV. *Informatika. Testovye zadaniya*. Metodicheskoe posobie. M: BINOM. Laboratoriya Bazovykh znaniy, 2003. 232 s. [Russian].
4. Mayorov AN. *Teoriya i praktika sozdaniya testov dlya sistemy obrazovaniya*. M: "Intellekt tsentr", 2001. 296 s. [Russian].
5. Mikhaylychev EA. Tekhnologiya standartizatsii didakticheskikh testov. *Shkolnye tekhnologii*. 2001; 5: 36-54. [Russian].
6. Orel E, Prokhorov A. Sozdanie testov i kompyuternoe testirovanie. *Kompyuter Press*. 2006; 7. [Russian].

УДК 611.127:591.4-092.9

ТЕСТИРОВАНИЕ КАК ОДИН ИЗ МЕТОДОВ ОБЪЕКТИВИЗАЦИИ ОЦЕНИВАНИЯ СТУДЕНТОВ

Назарова Д. И., Крамарь С. Б., Савочкина М.В., Шевченко И.В.

Резюме. В статье рассматриваются вопросы актуальности использования тестирования, как метода педагогического измерения уровня и качества знаний. В статье приводится история возникновения тестов и первые шаги их применения в Европе. Точность, конкретность, эффективность, стандартизованность узкая направленность тестов – все это признаки положительных качеств тестирования. Классификация тестов по сложности, направленности на выявление конкретных качеств или знаний тестируемого – делает этот метод контроля неотъемлемой составляющей работы педагога. Статья обговаривает достоинства и недостатки тестового контроля в высших учебных заведениях. Авторы рассматривают в статье взаимодействие других разнообразных методов контроля знаний и тестирования.

Ключевые слова: тест, тестирование, объективность тестов.

UDC 611.127:591.4-092.9

Testing as a Method of Objective Students' Evaluation

Nazarova D., Kramar S., Savochkina M., Shevchenko I.

Abstract. The article examines the relevance of using testing as a method of pedagogical ranking according to the level and quality of knowledge. Current study presents the history of tests origin and the first steps of their use in Europe. Testing has a lot of advantages, such as: standardization, accuracy, specificity, efficiency, narrow focus of tests, etc. Tests classification by complexity, targeting at revealing of specific skills or knowledge of the test-taker makes this method of control an integral part of teacher's practice.

The purpose of the article is to discuss advantages and disadvantages of using testing control in higher educational establishments. The authors analyze the difference between testing and other various methods of knowledge control.

Testing (from the word *test* – exam, checking) is widely used nowadays to determine the relevance of the item to the defined specifications. Main task of testing does not include determining the reasons for non-compliance with the requirements. Testing is one of diagnostic tools. Testing is used in engineering, medicine, psychiatry, education to determine whether an object of testing matches certain parameters.

The test can be defined as a standardized, concise, time-limited exam, aimed at identifying quantitative and qualitative individual distinctions. By means of testing it is possible to check level of knowledge, abilities, skills, etc. From the perspective of pedagogical measurements, it is useful to introduce two general indicators of the knowledge quality – the level and structure of knowledge. They are evaluated through marks registration, both for knowledge and for ignorance of all the required components of the checked material. For objectification of this process all components must be the unified. The rules of evaluation are also the same for those passing the test. These conditions enable an objective comparison of individual level of knowledge or ignorance.

The level of knowledge is determined by analyzing answers of each test subject to all test tasks. The higher the number of correct answers, the higher the individual test score. This test score is associated with the notion of "level of knowledge" and undergoes a procedure of more precise definition based on certain model of pedagogical measurement. The same level of knowledge can be obtained at the absence of answers given to different tasks.

Tests can be divided according to many features. The main classification – according to the purposefulness of the test: human's abilities, his/her personal qualities, intelligence, mental functions (attention, memory, imagination), knowledge is the subject of evaluation.

Moreover, traditional and non-traditional tests groups of tests were distinguished during the research. Traditional test is characterized by its composition, integrity and structure. It consists of tasks, rules of their application, estimates for each task performed and recommendations for the interpretation of test results. The result of a traditional test depends on the number of questions in the assignment, for which the correct answer was given. Non-traditional tests: non-traditional tests include integrative, adaptive, multi-level and, so-called, criterion-oriented tests.

An integrative test is the test, which consists of a system of tasks aimed at a generalized, final diagnosis of preparedness of educational institution graduate. Diagnosis is made by means of such tasks the correct answer to which requires integrated (generalized, interrelated) knowledge of two or more disciplines. An adaptive test – is a variant of an automated system of testing, in which parameters of complexity and differentiating ability of each task are known in advance. This system exists in the form of a computer bank of tests, sorted according to the characteristics of the tasks. The most important feature of adaptive test's tasks is the level of their complexity, which is determined empirically: before being included in the bank of tests, each task undergoes a practical testing on a sufficiently large number of typical students, contingent which is of interest to the researcher.

Keywords: test, testing, objectification of tests.

Стаття надійшла 27.09.2017 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs02.05.171

УДК 796.012.266

Андреюк Н. Л.

ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК МІЖ ВЕСТИБУЛЯРНИМ НАВАНТАЖЕННЯМ, ВЕГЕТАТИВНИМ СТАТУСОМ ТА СПОРТИВНИМИ РЕЗУЛЬТАТАМИ ФЕХТУВАЛЬНИКІВ ВИСОКОЇ КВАЛІФІКАЦІЇ

Національний університет фізичного виховання і спорту України, Київ

andreyuknazariy@gmail.com

У статті узагальнено наукові здобутки вчених з питань стану вестибулярного апарату людини та впливу тренувань на його стійкість. Визначена роль вестибулярної системи для спортсменів-фехтувальників. Зазначено, що дослідження функціональної стійкості вестибулярного аналізатора можливо оцінювати за зрушеннями артеріального кров'яного тиску і частотою пульсу при обертальних навантаженнях. Результатом збору інформації про вегетативний статус спортсменів і рівень їх вестибулярної стійкості стали дослідження взаємозв'язку між успішністю змагальної діяльності фехтувальників та рівнем вестибулярної стійкості і початковим вегетативним статусом. Показник місця спортсмена в рейтингу порівнювався з вестибулярною стійкістю спортсмена та особливостями його вестибулярної регуляції (вегетативний статус). Отримані дані свідчать про те, що хоча вестибулярна стійкість і впливає на результат змагальної діяльності у фехтувальників високої кваліфікації, проте вплив цей не є вирішальним. Виявлено, що найкращі результати показують спортсмени парасимпатотоніки, а найгірші – симпатотоніки.

Ключові слова: вестибулярне навантаження, вегетативний індекс Кердо, симпатотоніки, парасимпатотоніки, нормотоніки.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота є фрагментом НДР кафедри медико-біологічних дисциплін Національного університету фізичного виховання і спорту України «особливості соматичних, вісцеральних та сенсорних систем у кваліфікованих спортсменів на різних етапах підготовки», № державної реєстрації 0116U001614.

Вступ. Більшість видів спорту пред'являють до людини підвищені вимоги до тих чи інших її функ-

цій та систем організму. Це потребує певного відбору спортсменів за визначеними ознаками. Важливо оцінити ті властивості і якості, які мають першочергове значення і на підставі яких можна прогнозувати (з певною часткою ймовірності) успішність занять, зокрема, фехтуванням. Спочатку такій оцінці підлягають задатки і рухова активність, включаючи вестибулярну стійкість. Фехтувальники відрізняються порівняно високою опорної симетрією. Як правило, у цьому виді спорту ступінь опорної симетрії відповідає високому класу спортсмена. Правильність і точність виконання рухів фехтувальником на фоні подразнення вестибулярного аналізатора залежить від рівня стійкості вестибулярної системи до подразнень і порога її чутливості для точної орієнтації в просторі.

Обширні, біологічно зумовлені зв'язки вестибулярного апарату з усіма життєво важливими утвореннями головного мозку сприяють виникненню вегетативних, соматичних і сенсорних рефлексів, що особливо важливо для фехтувальника у період змагань. Вплив окремих видів спорту на становлення вестибулярної функції і зворотний вплив функціонального стану вестибулярної системи на прояв рухових можливостей спортсмена вивчені в багатьох роботах [4, 6, 8, 9, 11, 12]. Однак серцево-судинні, рухові і сенсорні реакції спортсменів різних спеціалізацій, а особливо фехтувальників, на вестибулярне подразнення вивчені недостатньо.

Мета дослідження. На жаль, до теперішнього часу вестибулярному відбору та стійкості вестибулярної функції у спортсменів-фехтувальників приділялося зовсім мало уваги. Разом з тим вестибулярний аналізатор фехтувальника отримує дуже великі і різноманітні навантаження і при тренуванні

і, особливо, у змаганнях. Тому метою даного дослідження є вивчення взаємозв'язку вестибулярного навантаження, вегетативного статусу та спортивних результатів фехтувальників високої кваліфікації.

Об'єкт і методи дослідження. У ході дослідження було обстежено 30 спортсменів-фехтувальників вищої спортивної кваліфікації, що здобули розряди МСУ та КМСУ та є членами збірної команди України в своїх вікових категоріях. Вік спортсменів становив від 17 до 30 років. Чисельність досліджуваних спортсменів була обрана не випадково, адже відомо, що у зв'язку з тим, що під час вестибулярних впливів спостерігаються різноспрямовані вегетативні реакції, необхідно визначити загальний обсяг вибірки для того, щоб мати можливість з цього загального обсягу диференціювати групи згідно тієї чи іншої реакції.

На даний час існує ряд методів, що дозволяють визначити стійкість вестибулярного аналізатора. Вона оцінюється за допомогою простих координаційних і обертальних проб, при яких подразнюється вестибулярний апарат. Дослідження функціональної стійкості вестибулярного аналізатора можливо оцінювати за зрушенням артеріального кров'яного тиску і частотою пульсу при обертальних навантаженнях. Артеріальний тиск - один з найважливіших параметрів, що характеризують роботу кровоносної системи. А частота серцевих скорочень (ЧСС) – важливий показник продуктивності серця (енергетичний компонент) і разом з тим вегетативного тону (інформаційно-активаційний компонент). Її вповільнення в стані спокою - один з головних критеріїв вдосконалення функції вегетативного забезпечення. Рівень і динаміка серцевого ритму в стані спокою і при певних впливах використовується в якості ведучих параметрів в багатьох тестах, що визначають стан систем вегетативного забезпечення [3, 5, 7]. В ході дослідження вестибулярне навантаження створювалося за допомогою обертальної проби в кріслі Барані за методикою В. І. Воячека [1]. Її сутність полягає в тому, що обстежуваних спортсменів обертало в кріслі Барані впродовж 30 секунд зі швидкістю один оберт у 2 секунди. ЧСС вимірювалася за допомогою пульсометра фірми Polar. Також визначався артеріальний тиск спортсменів за методом Короткова [2]. Показники артеріального тиску та ЧСС визначалися до та після навантаження.

Усі досліді проводили у відповідності до Конвенції Ради Європи «Про захист прав людини і людської гідності в зв'язку з застосуванням досягнень біології та медицини: Конвенція про права людини та біомедицину (ETS № 164)» від 04.04.1997 р і Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації (2008 г.). Кожен досліджуваний підписував інформовану згоду на участь у дослідженні.

Результати досліджень та їх обговорення.

Спочатку у всіх обстежуваних спортсменів проводилося вивчення фізіологічних характеристик, включаючи частоту серцевих скорочень та артеріальний тиск, до і після вестибулярних подразнень. Потім оцінювався рівень вестибулярної стійкості за 5-бальною системою (від 0 до 4). Показник найвищої вестибулярної стійкості – 0. Далі визначався первинний вегетативний статус фехтувальників, який розраховували за індексом Кердо (ІК) [10]:

$$IK=100*(1-d/P),$$

де ІК – індекс Кердо; d – показник діастолічного артеріального тиску; P – частота серцевих скорочень.

У стані вегетативної рівноваги (нормотоніки) відношення (d / p) приймається за 1, а ІК = 0. При зсуві вегетативного тону в бік симпатикотонії (симпатотоніки), діастолічний тиск падає, число ударів пульсу зростає, співвідношення d/p стає менше 1. При парасимпатикотонії (парасимпатотоніки) зростає діастолічний тиск, знижується число ударів пульсу, співвідношення d / p стає більше 1.

Потім на основі цих даних були сформовані групи в залежності від вихідного вегетативного статусу. Згідно з результатами підрахунку вегетативного індексу Кердо спортсмени були розподілені на три групи – парасимпатотоніки (13 осіб), симпатотоніки (8 осіб) і нормотоніки (9 осіб).

Після етапу збору інформації про вегетативний статус спортсменів і рівень їх вестибулярної стійкості були проведені дослідження, метою яких був пошук взаємозв'язку між успішністю змагальної діяльності фехтувальників та:

- рівнем вестибулярної стійкості;
- початковим вегетативним статусом.

Критерієм успішності змагальної діяльності обстежених стало їх місце в рейтингу спортсменів-фехтувальників України згідно з їхнім видом зброї та віковою категорією. Показник місця спортсмена в рейтингу порівнювався потім з вестибулярною стійкістю спортсмена та особливостями його вестибулярної регуляції (вегетативний статус).

В ході визначення взаємозв'язку між вестибулярною стійкістю спортсменів і результатами їх змагальної діяльності було визначено, що взаємозв'язок між цими показниками є, проте він не надто значний. Коефіцієнт кореляції між даними показниками дорівнює 0,43 (середня кореляція).

Отримані дані свідчать про те, що хоча вестибулярна стійкість і впливає на результат змагальної діяльності у фехтувальників високої кваліфікації, проте вплив цей не є вирішальним. Адже фехтування – це спортивне єдиноборство, результат в якому залежить від дуже багатьох факторів і часто в фінал змагань проходять спортсмени, які не характеризуються високим рівнем техніки чи координаційних спроможностей, проте за рахунок високих

розумових здібностей, тактичних новинок і морфологічних особливостей будови тіла випереджають технічних і спритних спортсменів.

Однак, враховуючи, що майже всі досліджувані фехтувальники, котрі отримали хороші оцінки з вестибулярної стійкості, є членами збірних команд, можемо припустити, що висока вестибулярна стійкість є важливою умовою для росту спортивної майстерності не тільки у фехтувальників високої кваліфікації, а й у молодих спортсменів.

При дослідженні взаємозв'язку між особливостями вегетативної регуляції спортсменів і їх результатами визначалася група спортсменів, яка в залежності від первинного вегетативного статусу мала в середньому вищий спортивний результат. Таким чином, було констатовано, що найкращі результати показують спортсмени парасимпатотоніки (середній результат у рейтингу – 11,8), а найгірші – симпатотоніки (середній результат у рейтингу – 21).

Висновки. Спираючись на дані проведеного дослідження взаємозв'язку особливостей вегетативної регуляції спортсменів-фехтувальників з результатами їх змагальної діяльності, слід зазначити, що первинний вегетативний статус є важливим критерієм у відборі до збірних команд і має враховуватися при роботі зі спортсменами.

Перспективи подальших досліджень. Вважаємо, що буде доцільним поглиблення вивчення питання взаємозв'язку між показниками вестибулярної стійкості і первинним вегетативним статусом фехтувальників за рахунок збільшення кількості досліджуваних і правильного вибору часу проведення досліджень. Крім того, в подальшому планується провести дослідження і визначити, як впливає вестибулярна стійкість на подальший ріст спортивного результату молодих фехтувальників у групах спортивного удосконалення.

References

1. Vojachek VI. Sovremennoe sostojanie voprosa o fiziologii i klinike vestibularnogo apparata. *Zhurn ushn, nos i gorl bol.* 1923; 3-4: 36-42. [Russian].
2. Korotkov NS. K voprosu o metodah issledovanija krovjanogo davlenija. *Izvestija Imperatorskoj Voенno-medicinskoj akademii.* 1905; 11: 365-7. [Russian].
3. Mel'nichenko OV. Vestybuljarni reaktsiyi sertsevo-sudynnoi systemy ta yikh korektsiya u sportsmeniv. *Vcheni zapysky Tavriyskoho natsionalnogo universytetu im VI Vernadskoho. Seriya "Biolohiya, khimiya".* 2010; 23 (62/1): 74-9. [Ukrainian].
4. Syshko DV. *Vestibuljarnye reakcii u sportsmenov.* Simferopol: Feniks, 2005. 248 s. [Russian].
5. Syshko DV. Osobennosti reguljacji serdechnogo ritma u sportsmenov s razlichnoj prodolzhitel'nostju vestibuljarnyh obrazov. *Uchenye zapiski Tavricheskogo nacionalnogo universiteta im VI Vernadskogo. Seriya «Biologija, himija».* 2010; 23 (62/3): 154-8. [Russian].
6. Pomeshnikova IP. Uroven' vestibularnoj ustojchivosti basketbolistok studencheskoj komandy. «Cherez fizicheskiju kul'turu i sport k zdorovomu obrazu zhizni». *Materialy II Mezhdunarodnoj nauchno-prakticheskoi konferencii.* Ufa: Ufimskij gos un-t jekonomiki i servisa. 2014: 431-4. [Russian].
7. Tarabrina NJu. Rol' aktivnoj traktionno-rotacionnoj miorelaksacii vkorrekcii reakcij serdechno-sosudistoi systemy sportsmenov s razlichnymishodnym vegetativnym tonusom na dejstvie vestibularnoj nagruzki. *Visnyk Kharkivskoho natsionalnogo universytetu imeni VN Karazina. Seriya: Biolohiya.* 2012; 15: 217-25. [Russian].
8. Chinkin A.S. *Vestibularnaja ustojchivost' sportsmenov raznyh vidov sporta.* Povolzhskij: GAFKSIT, 2011. 167 s. [Russian].
9. Deshpande N, Patla AE. Dynamic visual-vestibular integration during goal directed human locomotion. *Exp Brain Res.* 2005; 166(2): 237-47. PMID: 16032405. DOI: 10.1007/s00221-005-2364-0.
10. Kerdo I. Ein aus Daten der Blutzirkulation kalkulierter Index zur Beurteilung der vegetativen Tonuslage. *Acta neurovegetativa.* 1966; 29 (2): 250-68.
11. Morawiec-Bajda A, Gryczyński M. Function of sensorimotor equilibrium function in elderly patients on the basis of vestibular evoked myogenic potentials. *Otolaryngol Pol.* 2000; 54 (6): 685-9. PMID: 11265377.
12. Norre ME, Forrez G, Beckers A. Posturography measuring instability in vestibular dysfunction in the elderly. *Age Ageing.* 1987; 16: 89-93. PMID: 3495101.

УДК 796.012.266

ВЗАИМОСВЯЗЬ ВЕСТИБУЛЯРНОЙ НАГРУЗКИ, ВЕГЕТАТИВНОГО СТАТУСА И СПОРТИВНЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ ФЕХТОВАЛЬЩИКОВ ВЫСОКОЙ КВАЛИФИКАЦИИ

Андрейук Н. Л.

Резюме. В статье обобщены научные достижения ученых по вопросам состояния вестибулярного аппарата человека и влияния тренировок на его устойчивость. Определена роль вестибулярной системы для спортсменов-фехтовальщиков. Отмечено, что исследования функциональной устойчивости вестибулярного анализатора можно оценивать по изменениям артериального кровяного давления и частоты пульса при вращательных нагрузках. Результатом сбора информации о вегетативном статусе спортсменов и уровне их вестибулярной устойчивости стали исследования взаимосвязи между успешностью соревновательной деятельности фехтовальщиков и уровнем вестибулярной устойчивости и начальным вегетативным статусом. Показатель места спортсмена в рейтинге сравнивался с вестибулярной устойчивостью спортсмена и

особенностями его вестибулярной регуляции (вегетативный статус). Полученные данные свидетельствуют о том, что хотя вестибулярная устойчивость и влияет на результат соревновательной деятельности фехтовальщиков высокой квалификации, однако влияние это не является решающим. Выявлено, что лучшие результаты показывают спортсмены парасимпатотоники, а худшие - симпатотоники.

Ключевые слова: вестибулярная нагрузка, вегетативный индекс Кердо, симпатотоники, парасимпатотоники, нормотоники.

UDC 796.012.266

Influence of Vestibular Load and Vegetative Status on Sports Results of Highly Qualified Fencers

Andrejuk N. L.

Abstract. The article summarizes the scientific achievements of researchers on the status of the vestibular apparatus of a human and the impact of training on its stability. It was emphasized that scientists had paid little attention to the vestibular selection and stability of the vestibular function in fencers. The role of the vestibular system for fencers is determined.

It is revealed that there is a great number of different movements, deviations, strokes and injections with a sharp change in combat distance, acting on the vestibular analyzer of an athlete. The organism reaction to various accelerations, strength abilities, motor efficiency, motor endurance, coordination abilities of athletes is in direct dependence on the functional state of the vestibular analyzer. It was emphasized that correctness and precision of movement of fencers during the irritation of the vestibular analyzer depend on the level of vestibular system resistance to irritations and the threshold of its sensitivity for exact orientation in space.

A fencer's vestibular analyzer receives very large and varied loads during competitions and training. It is noted that the main criterion for evaluating the functional state of the vestibular analyzer of athletes is adequacy of the nystagmus reaction to stimulus strength and the degree of severity of vegetative and sensory responses. The study of the functional stability of the vestibular analyzer can be estimated for shifting arterial blood pressure and pulse rate with rotational load.

The level and dynamics of the cardiac rhythm in a state of rest and at certain influences are used as leading parameters in many tests to determine a state of systems of vegetative provision, necessity of evaluating properties and qualities which are of paramount importance to athletic achievements of fencers. The frequency of heart rates were measured using the pulsometer of Polar Company while conducting the research of the effect of vestibular loading on the cardiovascular system of highly qualified fencers.

Arterial pressure of athletes was measured by the method of Korotkov. Indicators of blood pressure and heart rate were determined before and after loading. 30 highly qualified fencers, who received the ISU and KSSU grades and are members of the national team of Ukraine in their age categories were surveyed during the research. Initially we conducted the study of physiological characteristics, including heart rate and blood pressure before and after vestibular irritation. Then the level of vestibular stability was evaluated. Next step was to determine the primary fencers' vegetative status, which was calculated according to the index of Kerdo.

After that, based on these data, groups of athletes were formed depending on the initial vegetative status. According to the results of calculating the vegetative index of Kerdo, the athletes were divided into three groups - parasympatotonics (13 persons), sympathotonics (8 persons) and normotonics (9 persons). The result of collecting information about the vegetative status of the athletes and the level of their vestibular stability was the research of the relationship between success of fencers' competitive activities and the level of vestibular stability and the initial vegetative status.

The criterion for success of the competitive activities of the surveyed athletes was their place in the ranking of fencers in Ukraine. Fencer's place indicator in the ranking was compared with his vestibular stability and peculiarities of his vestibular regulation (vegetative status). The obtained data testify that, although vestibular stability affects the result of competitive activities of highly qualified fencers, this effect is not decisive.

However, taking into account that almost all the investigated fencers who received good results of vestibular stability are members of the Ukrainian national team, we can assume that high vestibular stability is an important condition for the growth of athletic skills. In the study of relationship between characteristics of the autonomic regulation of athletes and their results, we outlined a group of athletes, who had an average higher sporting results depending on the initial vegetative status.

Thus, it was noted that athletes parasympatotonics (the average result in the ranking - 11.8) showed the best results while sympatotonics (the average result in the ranking - 21) had the worst results. In the future, the research data should be expanded in order to determine the impact of fencers' vestibular stability on the further growth of young athletes' results in sports improvement groups.

Keywords: vestibular load, Kerdo autonomic index, sympathotonics, parasympatotonics, normotonics.

Стаття надійшла 02.09.2017 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs02.05.175

УДК 579.862.083.1:57.086.13:57.043

Калашникова М. Н.

ИСХОДНАЯ КОНЦЕНТРАЦИЯ КЛЕТОК *STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE* КАК ОДИН ИЗ ФАКТОРОВ, ВЛИЯЮЩИХ НА ЭФФЕКТИВНОСТЬ КРИОКОНСЕРВИРОВАНИЯ

Институт проблем криобиологии и криомедицины НАН Украины, Харьков, Украина

marina032003@rambler.ru

Задачей исследования было изучение возможности повысить сохранность бактерий *Streptococcus pneumoniae* в процессе криоконсервирования. Установлено, что на выживаемость данных бактерий оказывают влияние исходная концентрация и состав консервирующей среды, максимальную сохранность клеток отмечали в образцах с исходной концентрацией 10^{11} КОЕ/мл независимо от состава среды консервирования, а также при суспендировании в обогащенной среде (МПБ). На основе проведенного исследования показано, что выходящие из микробных клеток на этапе охлаждения внутриклеточные вещества оказывают криопротективное действие.

Ключевые слова: бактерии *Streptococcus pneumoniae*, криоконсервирование, бактериальные концентрации, криолизаты микробных клеток.

Связь работы с научными программами, планами, темами. Данная работа является фрагментом НИР «Вивчення впливу умов криоконсервування і зберігання на дріжджоподібні гриби, постнатальні фібробласти і культуру клітин, що перевиваються», № гос. регистрации 0104U003919.

Введение. Бактерии *Streptococcus pneumoniae* – одни из основных возбудителей негоспитальных пневмоний, особенно среди детей и лиц пожилого возраста. [3,4] Серологическая диагностика и специфическая профилактика пневмококковых инфекций затруднены тем, что по капсульному антигену выделено более 90 сероваров возбудителя. [9] В связи с этим актуальной является проблема сохранности клинических изолятов, выделенных в различных географических зонах.

Наиболее часто для хранения микроорганизмов используют лиофилизацию и низкотемпературное консервирование в средах с добавлением криопротекторов.

В исследованиях, посвященных разработке способов криоконсервирования бактерий изучают, как правило, влияние режимов охлаждения, состава

консервирующей среды и исходного морфофункционального состояния клеток. [1] Вместе с тем, в ряде работ высказывалось предположение о защитной роли повышенных исходных концентраций клеток в замораживаемом образце [6-8, 10], при этом механизмы протективного действия высоких концентраций клеток *S. pneumoniae* мало изучены.

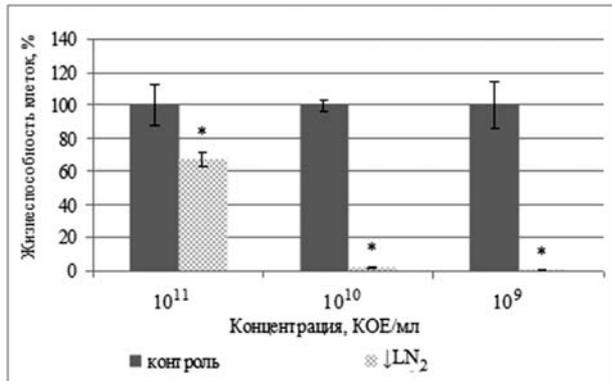
Целью настоящего исследования было изучение возможности повысить сохранность бактерий *Streptococcus pneumoniae* в процессе криоконсервирования за счет повышения исходной концентрации клеток в замораживаемых образцах.

Объект и методы исследования. Объектом исследования служил клинический изолят *Streptococcus pneumoniae*, выделенный из мокроты больного. Бактерии выращивали на 5% кровяном агаре при температуре 37°C в течение 20-24 часов в атмосфере, содержащей 8-10% CO₂. После выращивания бактерии трехкратно отмывали соответствующими суспензионными средами – дистиллированной водой, физиологическим раствором или мясопептонным бульоном (МПБ), после чего ресуспендировали в вышеуказанных суспензионных средах до концентраций 10^{11} , 10^{10} и 10^9 КОЕ/мл. Для проверки гипотезы о влиянии низкомолекулярных веществ, вышедших из клеток, на жизнеспособность бактерий часть клеток замораживали в криолизатах бактерий *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli B* и *Klebsiella pneumoniae*. Для их получения бактерии смывали дистиллированной водой с ростовых сред и трехкратно замораживали до -196°C. После отогрева образцы центрифугировали при 1500 g в течение 15 мин и надсадок фильтровали через миллипорный фильтр с диаметром пор 0,22 мкм. Клетки *S. pneumoniae* суспендировали в полученных лизатах до концентрации 10^9 КОЕ/мл.

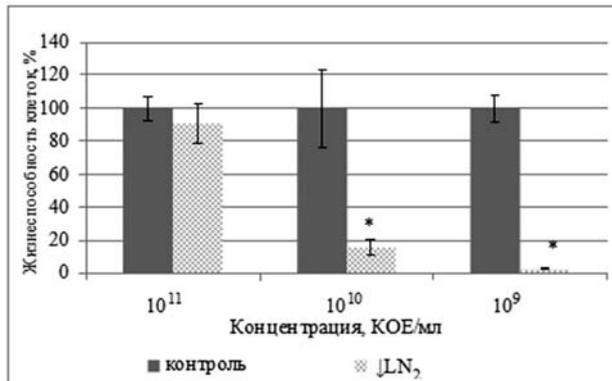
Все образцы клеток вносили в криобирки объемом 2,0 мл и замораживали погружением в жидкий азот (\downarrow LN₂). Отогревали образцы на водяной бане при 37°C. Жизнеспособность пневмококков

определяли «чашечным» методом Коха по числу макроколоний, сформировавшихся на кровяном агаре. [2]

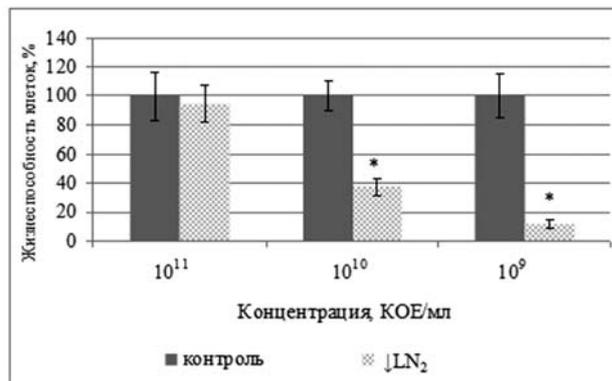
Для статистической обработки полученных данных использовали пакет программ MS Excel, значения $p \leq 0,05$ считались достоверными. Данные на графиках представлены как среднее \pm стандартная ошибка среднего.



А



Б



В

Рис. 1. Влияние исходной концентрации клеток *S. pneumoniae* на жизнеспособность при замораживании в физиологическом растворе (А), дистиллированной воде (Б), МПБ (В).

Примечание: * – Отличия статистически достоверны относительно показателя жизнеспособности для контроля (клетки до замораживания).

дартная ошибка среднего.

Результаты исследования и их обсуждение.

Было установлено, что жизнеспособность бактерий, суспендированных в физиологическом растворе, после замораживания до -196°C составила в образцах с исходной концентрацией 10^{11} КОЕ/мл 67,1%, с исходной концентрацией 10^{10} КОЕ/мл – 0,2% и при исходной концентрации 10^9 КОЕ/мл – 0,05% (рис. 1А).

В образцах, суспендированных в дистиллированной воде, жизнеспособность бактерий после замораживания составила соответственно 91,2; 15,7 и 2,8% (рис. 1Б), а после замораживания в мясоептонном бульоне – 94,6; 37,5 и 11,8% соответственно (рис. 1В).

Во всех образцах клеток, замороженных в лизатах бактерий, количество жизнеспособных клеток *S. pneumoniae* оставалось на исходном уровне (рис. 2).

Полученные результаты свидетельствуют о том, что при замораживании бактерий исходная концентрация клеток оказывает достоверное влияние на их жизнеспособность. При исходной концентрации 10^{11} КОЕ/мл отмечалась максимальная сохранность клеток, независимо от состава среды консервирования. С понижением исходной концентрации клеток до 10^{10} - 10^9 КОЕ/мл показатели жизнеспособности достоверно снижались. Установлено, что состав консервирующей среды также влиял на показатели жизнеспособности клеток, наиболее высокие результаты получены при замораживании суспензии клеток в МПБ, а наиболее низкие – при суспендировании бактерий в физиологическом растворе.

Вероятным защитным механизмом при этом является выход из клеток на этапе охлаждения различных внутриклеточных веществ, криопротективное действие которых реализуется при определенных концентрациях. [5] Физические механизмы

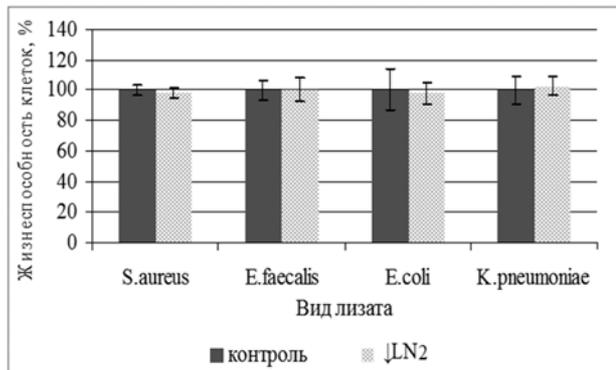


Рис. 2. Влияние низкомолекулярных лизатов разных видов бактерий на жизнеспособность клеток *S. pneumoniae* после замораживания

влияния высоких концентраций клеток на процессы кристаллизации-рекристаллизации предстоит изучить.

Выводы. Таким образом, для криоконсервирования бактерий, в частности, *S. pneumoniae*, целесообразно использовать высокие исходные концентрации клеток, 10^{11} КОЕ/мл и больше.

Перспективы дальнейших исследований. Дальнейшие исследования данного направления позволят разработать технологические процессы низкотемпературного хранения бактериальных концентратов для различных биотехнологических производств.

References

1. Goltsev AN, red. *Aktualnye problemy kriobiologii i kriomeditsiny*. Kharkov: Vidavnichiy dim Rayder, 2012. 768 s. [Russian].
2. Lusta KA, Fikhte BA. *Metody opredeleniya zhiznesposobnosti mikroorganizmov*. Pushchino: ONTI NTsBI AN SSSR, 1990. 186 s. [Russian].
3. Pertseva TA, Bontsevich RA, Bratus EV. Klinicheski znachimye vzbuditeli infektsiy dykhatelnykh putey. Konspekt vracha-klinitsista i mikrobiologa. Chast 1. Pnevmonokokk. *Klinichna imunologiya. Alergologiya. Infektologiya*. 2006; 3 (4): 20-6. [Russian].
4. Strachunskiy LS, Belousov YuB, Kozlov SN, red. *Prakticheskoe rukovodstvo po antiinfektsionnoy khimioterapii*. Moskva: Borges, 2002. 384 s. [Russian].
5. Tsutsaeva AA, red. *Kriobiologiya i biotekhnologiya*. Kiev: Naukova dumka, 1987. 216 s. [Russian].
6. Aulet de Saab OC, de Castillo MC, de Ruiz Holgado AP, de Nader OM. A comparative study of preservation and storage of *Haemophilus influenzae*. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2001 May; 96 (4): 583-6.
7. Berner D, Viernstein H. Effect of protective agents on the viability of *Lactococcus lactis* subjected to freeze-thawing and freeze-drying. *Sci Pharm*. [Internet]. 2006 [cited 2017 Sept 16]; 74 (3): 137-49. Available from: <http://www.scipharm.at/download.asp?id=189>. doi:10.3797/scipharm.2006.74.137.
8. Calcott PH. *Freezing and Thawing Microbes*. Durham: Meadowfield Press Ltd; 1978. 68 p.
9. Henrichsen J. Six newly recognized types of *Streptococcus pneumoniae*. *J Clin Microbiol*. 1995 Oct; 33 (10): 2759-62.
10. Yang L, Ma Y, Zhang Y. Freeze-drying of live attenuated *Vibrio anguillarum* mutant for vaccine preparation. *Biologicals*. 2007 Oct; 35 (4): 265-9. DOI: 10.1016/j.biologics.2007.03.001.

УДК 579.862.083.1:57.086.13:57.043

ВИХІДНА КОНЦЕНТРАЦІЯ КЛІТИН *STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE* ЯК ОДИН ІЗ ЧИННИКІВ, ЩО ВПЛИВАЮТЬ НА ЕФЕКТИВНІСТЬ КРІОКОНСЕРВУВАННЯ

Калашникова М. М.

Резюме. Завданням дослідження було вивчення можливості підвищити збереженість бактерій *Streptococcus pneumoniae* в процесі криоконсервування. Встановлено, що на життєздатність даних бактерій впливають їх вихідна концентрація і склад консервуючого середовища, максимальне збереження клітин відзначали в зразках з вихідною концентрацією 10^{11} КУО/мл, незалежно від складу консервуючого середовища, а також при суспендуванні в збагаченому середовищі (МПБ). На основі проведеного дослідження показано, що внутрішньоклітинні речовини, які виходять з мікробних клітин на етапі охолодження, надають кріопротективну дію.

Ключові слова: бактерії *Streptococcus pneumoniae*, криоконсервування, бактеріальні концентрації, криолізати мікробних клітин.

UDC 579.862.083.1:57.086.13:57.043

Initial Concentration of *Streptococcus pneumoniae* Cells as One of the Factors Influencing Cryopreservation Efficiency

Kalashnykova M.

Abstract. The *Streptococcus pneumoniae* bacteria are among the main respiratory disease agents worldwide. Nowadays one can secure about 90 pneumococcal serotypes with different prevalence and medical significance according to the structure of capsular polysaccharides, thereby complicating serological diagnosis and prevention of pneumococcal infections. Therefore, the tasks of the integrity of *S. pneumoniae* clinical isolates, obtained in different geographical areas, are topical for designing diagnostic and specific prophylaxis agents. Freeze-drying and freezing down to low temperatures (cryopreservation) are currently considered to be the most efficient methods of storage.

Numerous research papers on microorganism cryopreservation reported towards the following factors affecting microbial cell integrity: the structure and functional characteristics stipulated by taxonomic position of a microorganism, freeze-thawing regimens, preservation medium composition, culture conditions (growth medium composition, aeration, cultivation temperature), as well as the growth phase of a batch culture. However, in some cases it is not advisable to include the widely used cryoprotective substances into the preservation medium. Therefore the search for conditions of microorganism cryopreservation in the media free from these substances is now in progress.

Concentrations of microbial cells per unit of volume were suggested to have a significant effect on the final cryopreservation result. However, this problem is still poorly understood. The findings obtained by different authors are contradictory. We assumed the viability of microbial cells with a high initial concentration as might be affected by intracellular substances released from cells during cooling and by a change in crystallization processes.

This paper deals with the study of the *S. pneumoniae* cell viability after freezing in the samples with different initial cell concentrations, as well as those frozen in cryolysates, obtained via threefold freezing down to -196°C of bacteria *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli B* and *Klebsiella pneumoniae*.

During *S. pneumoniae* bacteria freezing the initial cell concentration was first shown to cause a significant effect on their viability. Under initial concentration of 10^{11} CFU/ml the maximum cell survival after freezing was observed, regardless of the preservation medium composition, and when reducing the initial cell concentration down to 10^{10} - 10^9 CFU/ml the viability indices decreased significantly. The composition of preservation medium was established to affect the indices of cell viability as well, the highest results were achieved when freezing cell suspension in meat-peptone broth, and the lowest ones were obtained during bacteria suspending in physiological saline.

The findings on *S. pneumoniae* freezing in cryolysates of other bacterial species testify to the fact that the different intracellular substances released from bacterial cells at cooling stage have a cryoprotective effect.

Keywords: *Streptococcus pneumoniae* bacteria, cryopreservation, bacterial concentration, microbial cell cryolysates.

Стаття надійшла 17.09.2017 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs02.05.179

УДК 616.36+616-006.6+546.72+616-092.9

Кіндрат І. П., Ерстенюк Г. М.

ВПЛИВ ГЕПАТОТОКСИКАНТУ ТА ГЕПАТОКАНЦЕРОГЕНУ 2-АЦЕТИЛАМІНОФЛУОРЕНУ НА ОБМІН ЗАЛІЗА У ПЕЧІНЦІ ЩУРІВ

Івано-Франківський Національний медичний університет

irakindrat0603@gmail.com

Дані останніх років показують, що порушення обміну заліза відіграє важливу роль у розвитку та прогресуванні хронічних захворювань печінки, і є невід'ємною складовою канцерогенезу. Гепатоцелюлярна карцинома (ГЦК) - одне з найбільш поширених швидко прогресуючих онкологічних захворювань печінки. Важливу роль у розвитку ГЦК відводиться хронічним захворюванням печінки, пов'язаних з гемохроматозом, фіброзом, цирозом та алкоголізмом. Наявні дані показують, що змінений метаболізм заліза відіграє важливу роль у розвитку прогресуванні гепатоцелюлярної карциноми. Проте, на сьогодні відсутня переконлива інформація щодо механізмів даного порушення регуляції за дії гепатотоксинів та гепатоканцерогенів.

З огляду на це, ми дослідили вплив гепатотоксиканту та гепатоканцерогену - 2-ацетиламінофлуорену (2-ААФ) на метаболізм заліза в печінці щурів лінії Спрег-Доулі. В нашому дослідженні ми показали, що 2-ААФ викликає зміни в рівні білку та експресії генів, які кодують білки обміну заліза, зокрема в регуляції експресії трансферинового рецептора 1 (*Tfrr1*), легких ланцюгів феритину (*Ft*) та ферропортину (*Fp*). Дані зміни сприяли накопиченню заліза у клітинах печінки передракових щурів, які отримували 2-ААФ протягом 24 тижнів.

Отже, дані результати досліджень вказують на порушення регуляції обміну заліза в печінці щурів під час канцерогенезу печінки.

Ключові слова: обмін заліза, карцинома, печінка.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота є фрагментом НДР «Розробка методів діагностики, лікування та профілактики стоматологічних захворювань у населення, що проживає в екологічно несприятливих умовах», № держ. реєстрації 011U003681, шифр 2301050

Вступ. Печінці належить важлива роль в регуляції метаболічних процесів, у знешкодженні та детоксикації багатьох ендогенних та екзогенних речовин. Крім того, печінка є центральним регуля-

тором гомеостазу заліза - незамінного елемента для всіх живих організмів [1].

Хронічні форми ураження печінки, такі як: вірусний гепатит С, алкогольна хвороба печінки, гепатоз, пов'язані із розвитком фіброзу печінки, який може прогресувати у цироз. Залізо, за таких умов, є фактором ризику для розвитку та прогресування гепатоцелюлярної карциноми (ГЦК) [2]. ГЦК - один з найбільш поширених швидко прогресуючих видів раку печінки [3]. Значення порушень гомеостазу заліза у виникненні та прогресії онкологічних захворювань, в тому числі і ГЦК, підтверджується даними чисельних експериментальних досліджень [2, 4].

2-ацетиламінофлуорен (2-ААФ) - ароматичний амін, є відомим печінковим токсикантом, який сприяє розвитку оксидативного стресу, запальних процесів та апоптозу в тканині печінки щурів [5]. Вплив 2-ААФ, особливо його здатність індукувати хронічну токсичність печінки, порушувати біохімічний та фізіологічний клітинний гомеостаз, може відігравати важливу роль у розвитку та прогресуванні гепатоканцерогенезу [6] у різних видах та тканинах, включаючи печінку [7]. 2-ААФ проявляє генотоксичний ефект шляхом утворення вільних радикалів, що пошкоджує ДНК та інші макромолекули [6, 8].

Проте, на сьогодні відсутні переконливі дані щодо механізмів впливу гепатотоксинів та гепатоканцерогенів на метаболізм заліза в печінці.

Мета дослідження. З огляду на це, метою нашої роботи було дослідити вплив печінкового токсиканту та карциногену 2-ААФ на обмін заліза у печінці щурів.

Об'єкт і методи дослідження.

Об'єкт дослідження. Дослідження проводилися на щурах-самцях лінії Спрег-Доулі, які були отримані з розплідника Національного центру з токсикологічних досліджень (США). Всі тварини були розміщені в спеціально обладнаному приміщенні з контрольованою температурою і вологістю повітря та примусовою витяжною вентиляцією. Протягом усього експерименту щури отримували стандартний раціон (NIH-31 лабораторна дієта) віварію з вільним доступом до їжі та води. У віці

6-ти тижнів щурів поділяли на 2 групи: контрольну та експериментальну по 5 особин масою 150-200 г. Розчин 2-ААФ (0,02%) вводили перорально щодобово на протязі 24 тижнів шляхом його розведення у питній воді, виходячи з даних результатів експериментальних досліджень [6]. Після 24 тижнів щурів умертвляли шляхом розташування їх у камері з ізофлюорановим газом. Печінку щурів вирізали і негайно заморожували в рідкому азоті і зберігали при -80°C для подальшого аналізу. Всі експериментальні процедури були виконані у відповідності з протоколом досліджень тварин, затвердженим комітетом з догляду та використання тварин Національного центру з токсикологічних досліджень, Джефферсон, США.

Виділення загальної РНК, зворотна транскрипція, та кількісна полімеразна ланцюгова реакція. Виділення загальної РНК із тканин печінки проводили з використанням miRNeasy Mini Kit (Qiagen, США) відповідно до протоколу-інструкції виробника. Зворотня транскрипція проводилась з використанням набору High-Capacity cDNA Reverse Transcription Kit (Applied Biosystems, США) відповідно до рекомендацій виробника. Оцінка експресії генів трансферинового рецептора 1 (*Tfrr1*), легких ланцюгів феритину (*Ft*) та ферропортину (*Fp*) проводилась з використанням пресинтезованих TaqMan® Gene Expression Assay (Life Technologies, США) методом відносної експресії. Як референтний ген використовували ген β -актину. Відносну кількість кожного транскрипта мРНК визначали з використанням методу $2^{-\Delta\Delta\text{Ct}}$ [9].

Вестерн-блот аналіз. Для Вестерн-блот аналізу білок зі зразків виділяли згідно протоколу. Концентрацію загального білка у екстракті тканин виміряли за методом Бредфорда (Bio-Rad, Hercules, CA), використовуючи гібридний мультирежимний мікропланшет Synergy™ H4 (BioTek, Winooski, VT). Екстракти, що містять однакову кількість білка, розділяли за допомогою 8-15% поліакриламідного гелю у присутності додецилсульфату натрію (SDS-PAGE) і переносили на полівінілдіфлюоридну (PVDF) мембрану. Мембрани інкубували з первинними антитілами проти трансферинового рецепто-

ра 1 (ТФР1, 1: 500, Santa Cruz Biotechnology, Santa Cruz, CA), легких ланцюгів феритину (ФТ; 1: 500; Santa Cruz Biotechnology, Santa Cruz, CA), та ферропортину (ФП, 1: 1000; Alpha Diagnostic International Inc., San Antonio, TX). Для візуалізації були використані вторинні анти-козячі та анти-мишачі антитіла IRDye® 800 (1: 15000; LI-COR Biosciences, Lincoln, NE). Мембрани були відскановані та проаналізовані за допомогою Odyssey CLx Infrared Imaging System (LI-COR Biosciences). Визначення кількості нанесеного білка проводили, враховуючи рівень β -актину (АКТБ; 1: 1000; Sigma-Aldrich, St. Louis, MO). Аналіз та обрахунок результатів проводили за допомогою Odyssey Image Studio™ Software (LI-COR Biosciences).

Статистичний аналіз. Статистичні розрахунки, а також графічне представлення результатів аналізу проводили за допомогою статистичної програми SigmaPlot 13.0. Результати представлені у вигляді середнього значення \pm S.D, $n=5$. Статистичний аналіз проводили за допомогою *t*-тест і однофакторного дисперсійного аналізу ANOVA, парні порівняння проводилися за допомогою тесту *Стьюдента-Ньюмена-Кейлса*. Значення $P < 0,05$ вважали достовірним.

Результати досліджень та їх обговорення.

Вплив 2-ААФ на експресію генів, які беруть участь в обміні заліза у печінці щурів

Для того щоб дослідити основні механізми порушення метаболізму заліза під час тривалої дії канцерогену, були визначені рівні мРНК *Tfrr1*, *Ft* та *Fp* в печінці щурів, які протягом 24 тижнів отримували гепатоканцероген 2-ААФ. На рис. 1 показано, що експресія *Tfrr1* та *Ft* в передпухлинних печінках щурів, які отримували 2-ААФ, була збільшена на 62 % та 43% відповідно, порівняно з контролем. На противагу, рівень експресії *Fp* знизився на 30% у щурів досліджуваної групи.

Рівень білка ТФР1, ФТ та ФП в печінці щурів, які отримували 2-ААФ

Отримані результати показали, що введення 2-ААФ призвело до змін експресії генів обміну заліза в печінці щурів. Виходячи з цього, на наступному етапі ми дослідили рівень білків ТФР1, ФТ та

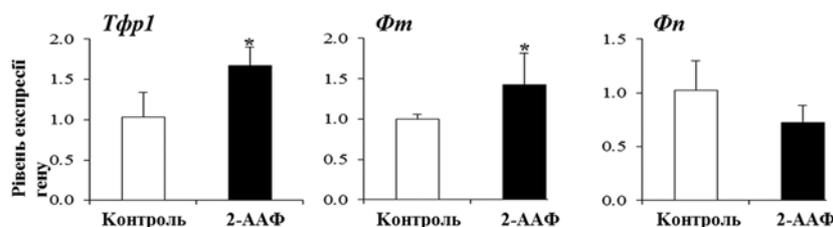


Рис. 1. Рівень експресії генів, кодуєчих білки гомеостазу заліза, *Tfrr1*, *Ft*, і *Fp* у печінці щурів, які отримували 2-ААФ

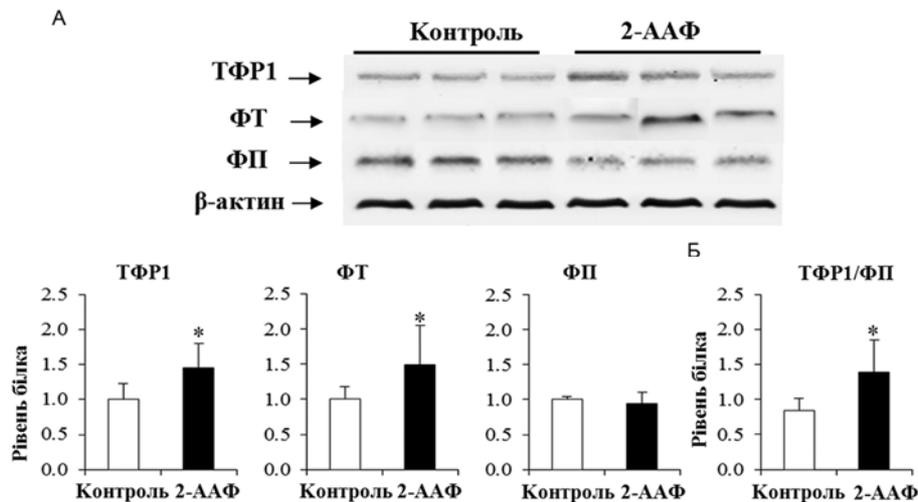


Рис. 2. Рівень білка ТФР1, ФТ і ФП (А) та співвідношення ТФР1/ФП (Б) у переднеопластичних печінках щурів, які отримували 2-ААФ

ФП в печінці щурів, які отримували 2-ААФ. На **рис. 2А** показано, що рівень білка ТФР1 і ФТ у передпухлинних печінках щурів, які отримували 2-ААФ був значно збільшений. Відомо, що ген *Tfrr1* кодує рецептор трансферину 1 (ТФР1) [11], який відповідає за надходження трансферинвмісного заліза, головного джерела негемового заліза, в більшість клітин [12]. На відміну від цього, рівень ФП, основного клітинного білка-експортера заліза [10], не змінювався (рис. 2А). Це призвело до значного збільшення співвідношення ТФР1/ФП у передпухлинній тканині печінки (**рис. 2Б**), що може вказувати на накопичення заліза у печінці щурів, які отримували 2-ААФ.

Схожі дані були показані в роботі Mizukami та співавт., 2010 [13], які показали підвищену експресію *Tfrr1* в глутатіон-S-трансферази-Р1-позитивних осередках у щурів, після лікування фенбендазолом, хімічною речовиною, що сприяє виникненню пухлини.

Відомо, що феритин є основним білком системи депонування іонів заліза та найбільш інформативним індикатором запасу заліза в організмі [14], рівень експресії якого був підвищений в нашому дослідженні. В декількох дослідженнях було показано, що збільшення концентрації заліза в печінці є причиною підвищення експресії *ФТ* [14], також як і рівня феритину [15].

Висновки. Серед відомих білків, які регулюють обмін заліза, ТФР1, ФТ і ФП у нашому дослідженні зазнали найбільших змін. Таким чином, результати нашої роботи вказують на порушення регуляції клітинного метаболізму заліза за дії гепатотоксиканту та гепатокарциногену 2-ААФ, і ці зміни спрямовані на накопичення заліза у клітинах печінки.

Перспективи подальших досліджень. Подальші дослідження необхідні для розкриття молекулярних механізмів, які лежать в основі порушення обміну заліза в печінці, а також з'ясування ролі змін обміну заліза в канцерогенному ефекті досліджуваної речовини.

References

1. Abbaspour N, Hurrell R, Kelishadi R. Review on iron and its importance for human health. *J Res Med Sci.* 2014; 19 (2): 164-74.
2. Silva B, Faustino P. An overview of molecular basis of iron metabolism regulation and the associated pathologies. *Biochim Biophys Acta.* 2015; 1852 (7): 1347-59. DOI: 10.1016/j.bbadis.2015.03.011.
3. Mittal S, El-Serag HB. Epidemiology of hepatocellular carcinoma: consider the population. *J Clin Gastroenterol.* 2013; 47: S2-6. DOI: 10.1097/MCG.0b013e3182872f29.
4. Park KS, Kim H, Kim NG, Cho SY, Choi KH, Seong JK, Paik YK. Proteomic analysis and molecular characterization of tissue ferritin light chain in hepatocellular carcinoma. *Hepatology.* 2002; 35 (6): 1459-66. DOI: 10.1053/jhep.2002.33204.
5. Hasan SK, Sultana S. Geraniol attenuates 2-acetylaminofluorene induced oxidative stress, inflammation and apoptosis in the liver of Wistar rats. *Toxicol Mech Methods.* 2015; 25 (7): 559-73. DOI: 10.3109/15376516.2015.1070225.
6. Bagnyukova TV, Tryndyak VP, Montgomery B, Churchwell MI, Karpf AR, James SR, Muskhelishvili L, Beland FA, Pogribny IP. Genetic and epigenetic changes in rat preneoplastic liver tissue induced by 2-acetylaminofluorene. *Carcinogenesis.* 2008; 29 (3): 638-46. DOI: 10.1093/carcin/bgm303.

7. Adesanoye OA, Adekunle AE, Adewale OB, Mbagwu AE, Delima AA, Adefegha SA, Molehin OR, Farombi EO. Chemoprotective effect of *Vernonia amygdalina* Del. (Asteraceae) against 2-acetylaminofluorene-induced hepatotoxicity in rats. *Toxicol Ind Health*. 2016; 32 (1): 47-58. DOI: 10.1177/0748233713498436.
8. Hasan SK, Khan R, Ali N, Khan AQ, Rehman MU, Tahir M, Lateef A, Nafees S, Mehdi SJ, Rashid S, Shahid A, Sultana S. 18- β Glycyrrhetic acid alleviates 2-acetylaminofluorene-induced hepatotoxicity in Wistar rats: Role in hyperproliferation, inflammation and oxidative stress. *Hum Exp Toxicol*. 2015; 34 (6): 628-41. DOI: 10.1177/0960327114554045.
9. Schmittgen TD, Livak KJ. Analyzing real-time PCR data by the comparative C(T) method. *Nat Protoc*. 2008; 3: 1101-8.
10. De Domenico I, Ward DM, Kaplan J. Hepcidin and ferroportin: the new players in iron metabolism. *Semin Liver Dis*. 2011; 31 (3): 272-9. DOI: 10.1055/s-0031-1286058.
11. Aisen P. Transferrin receptor 1. *Int J Biochem Cell Biol*. 2004; 36 (11): 2137-43. DOI: 10.1016/j.biocel.2004.02.007.
12. Zhang D, Meyron-Holtz E, Rouault TA. Renal iron metabolism: transferrin iron delivery and the role of iron regulatory proteins. *J Am Soc Nephrol*. 2007; 18 (2): 401-6. DOI: 10.1681/ASN.2006080908.
13. Mizukami S, Ichimura R, Kemmochi S, Taniai E, Shimamoto K, Ohishi T, Takahashi M, Mitsumori K, Shibutani M. Induction of GST-P-positive proliferative lesions facilitating lipid peroxidation with possible involvement of transferrin receptor up-regulation and ceruloplasmin down-regulation from the early stage of liver tumor promotion in rats. *Arch Toxicol*. 2010; 84 (4): 319-31. DOI: 10.1007/s00204-009-0496-x.
14. Ahmad S, Moriconi F, Naz N, Sultan S, Sheikh N, Ramadori G, Malik IA. Ferritin L and ferritin H are differentially located within hepatic and extra hepatic organs under physiological and acute phase conditions. *Int J Clin Exp Pathol*. 2013; 6 (4): 622-9.
15. Zhang D, Meyron-Holtz E, Rouault TA. Renal iron metabolism: transferrin iron delivery and the role of iron regulatory proteins. *J Am Soc Nephrol*. 2007; 18 (2): 401-6. DOI: 10.1681/ASN.2006080908.

УДК 616.36+616-006.6+546.72+616-092.9

ВЛИЯНИЕ ГЕПАТОТОКСИНА И ГЕПАТОКАНЦЕРОГЕНА 2-АЦЕТИЛАМИНОФЛУОРЕНА НА ОБМЕН ЖЕЛЕЗА В ПЕЧЕНИ КРЫС

Киндрат И. П., Ерстенюк А. М.

Резюме. Данные последних лет показывают, что нарушение обмена железа играет важную роль в развитии и прогрессировании хронических заболеваний печени, и является неотъемлемой составляющей канцерогенеза. Гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК) - одно из наиболее распространенных быстро прогрессирующих онкологических заболеваний печени. Важную роль в развитии ГЦК отводится хроническим заболеваниям печени, связанных с гемохроматозом, фиброзом, циррозом и алкоголизмом. Имеющиеся данные показывают, что измененный метаболизм железа играет важную роль в развитии и прогрессировании гепатоцеллюлярной карциномы. Однако, на сегодняшний день отсутствует убедительная информация о механизмах данного нарушения регуляции за действия гепатотоксинов и гепатоканцерогенов.

Учитывая это, мы исследовали влияние гепатотоксина и гепатоканцерогена - 2-ацетиламинофлуорена (2-ААФ) на метаболизм железа в печени крыс линии Спрег-Дуули. В нашем исследовании мы показали, что 2-ААФ вызвал изменения в уровне белка и экспрессии генов, кодирующих белки обмена железа, в частности в регуляции экспрессии трансферинового рецептора 1 (*Tfrr1*), легких цепей ферритина (*Ft*) и ферропортина (*Fp*). Данные изменения способствовали накоплению железа в клетках печени предраковых крыс, получавших 2-ААФ в течение 24 недель.

Таким образом, данные результаты исследований указывают на нарушение регуляции обмена железа в печени крыс при канцерогенезе печени.

Ключевые слова: обмен железа, карцинома, печень.

UDC 616.36+616-006.6+546.72+616-092.9

Effect of Hepatotoxin and Hepatocarcinogen 2-Acetylaminofluorene on the Iron Metabolism in Rat Liver

Kindrat I., Erstenyuk G.

Abstract. Liver is the central detoxification organ and main regulator of systemic iron homeostasis and storage. Iron is an essential micronutrient for almost all organisms. Iron plays a vital role in numerous biological processes, such as oxygen metabolism, mitochondrial energy metabolism, hematopoiesis, muscle function, production of enzymes responsible for cell growth and differentiation, DNA replication and repair. On the other hand, iron is a bioactive element, which promotes the formation of reactive oxygen species. Increased iron stores may lead to DNA strand breaks, protein fragmentation, DNA adducts formation, oxidation of proteins and lipids, factors that promote cell necrosis and apoptosis development.

Primary liver cancer is one of the most common causes of cancer-related death worldwide. The main risk factors that account for most hepatocellular carcinoma (HCC) cases are chronic viral hepatitis B and C infection, cirrhosis, liver fibrosis, chemical exposure, alcohol consumption, obesity, and non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). In recent years, it has become increasingly evident that alterations in systemic and intracellular iron homeostasis play an important role in HCC development and progression. However, there is a lack of conclusive information regarding the hepatotoxins and hepatocarcinogens influence on the status of hepatic iron metabolism and mechanisms of their action. Based on these considerations, in current study, we investigated 2-acetylaminofluorene (2-AAF) effect on the iron metabolism status in the livers of Sprague-Dawley rats.

The aromatic amine 2-AAF is a potent mutagen and carcinogen causing tumors in various species and tissues, including liver. 2-AAF shows genotoxic (genetic) and non-genotoxic (epigenetic) effects. Conversion of 2-AAF to N-sulfonoxo-2-acetylaminofluorene (acetylaminofluorene-N-sulfate), which appears to be the main carcinogenic metabolite in rat liver, leads to formation of non-enzymatic reaction with nucleophilic sites on proteins and nucleic acids. Non-genotoxic ability of 2-AAF to induce chronic liver toxicity and cellular homeostasis disturbance, may also play important role in tumors development and progression.

In our study, using quantitative reverse transcription-PCR techniques and Western blot analysis, we showed that treatment of male Sprague-Dawley rats with 0.02% of 2-AAF for 24 weeks increased the expression of iron metabolism-related genes, transferrin receptor 1 (*Tfrc*) and ferritin light chain (*Ftl*), while the level of ferroportin (*Fpn1*) mRNA was decreased. In the mammalian cells, especially in hepatocytes, TFRC and FTL play the major role in iron uptake and storage, when FPN1 is an important iron exporter. Additionally, exposure of rats to 2-AAF resulted in an increase of TFRC and FTL protein level. In contrast, the level of FPN1 did not change in the liver of 2-AAF-treated rats. This resulted in an elevation of TFRC/FPN1 ratio, a condition that favors an accumulation of iron in the preneoplastic livers.

Thus, the findings of the presented study demonstrate extensive alterations of hepatic iron metabolism, and these dysregulation may be involved in the pathogenesis and mechanism of chemical-induced liver carcinogenicity. These results may provide a basis for the developing of mechanism-based preventive strategies for chemical-mediated liver cancer and pathologies.

Keywords: iron metabolism, cancer, liver.

Стаття надійшла 26.09.2017 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs02.05.184

УДК 612.172.2

Луценко О. І.

ХВИЛЬОВА СТРУКТУРА СЕРЦЕВОГО РИТМУ ПРИ ПСИХОЕМОЦІЙНОМУ НАВАНТАЖЕННІ У ЖІНОК

Глухівський національний педагогічний університет
імені Олександра Довженка, Глухів, Україна

olena85lutsenko@gmail.com

У 36 жінок віком 18-19 років в фолікуліновій (I), овуляторній (II) та лютеїновій (III) фазах оваріально-менструального циклу (ОМЦ) проводили спектральний аналіз коливань частоти серцевих скорочень при 10-хвилинному психоемоційному навантаженні (обробка сенсорних сигналів в режимі зворотного зв'язку). З'ясували, що у всіх фазах ОМЦ відбувались зміни хвильової структури характерні для активації симпатичної частини вегетативної нервової системи, в найбільшій мірі виражені у I фазі, а найменше - у III фазі. Показано, що характер розподілу спектральної потужності у діапазоні низьких частот серцевого ритму під час фолікулінової фази ОМЦ при психоемоційному навантаженні суттєво відрізняються від розподілу в інших умовах наявністю двох виражених піків, які можуть характеризувати вплив різних регуляторних механізмів.

Ключові слова: варіабельність серцевого ритму, частота серцевих скорочень, фази оваріально-менструального циклу, психоемоційне навантаження.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дослідження виконано в відповідності до затверджених планів науково-дослідної роботи Черкаського національного університету імені Богдана Хмельницького «Індивідуальні особливості хвильової структури серцевого ритму у жінок», № державної реєстрації 0112U000722.

Вступ. Особливості хвильової структури варіабельності серцевого ритму (BCP) розглядають як відображення динаміки регуляторних процесів в організмі людини і тварин [1]. Більшість досліджень цієї фізіологічної характеристики проведено на чоловіках за різних умов [2]. Структура коливань частоти серцевих скорочень при тривалих розумових навантаженнях з істотним психоемоційним компонентом у жінок майже не вивчалися. Разом з тим з'ясування рівня і структури змін хвиль серцевого ритму при цьому важливо для оцінки їх функціонального стану, попередження патологічних станів [6, 7, 10, 13].

Тому метою роботи було дослідити хвильову структуру серцевого ритму у жінок в різних фазах

оваріально-менструального циклу (ОМЦ) за умов психоемоційного навантаження.

Матеріал і методи дослідження. Дослідження проведено з дотриманням основних біоетичних положень Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (від 04.04.1997р.), Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1994-2008 рр.), а також наказу МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р.

Виміри проведені у 32 жінок-студенток Черкаського національного університету імені Богдана Хмельницького в спокої лежачи і при виконанні 10-хвилинного розумового навантаження по диференціюванню і реагуванню на геометричні фігури в режимі зворотного зв'язку за методикою М.В. Макаренка (з кожною правильною відповіддю час експозиції сигналів збільшувався на 20 мс) [3]. У кожній досліджуваній тестування проводили тричі: у фолікулінову (I), овуляторну (II), та лютеїнову (III) фази оваріально-менструального циклу (ОМЦ). Визначення фаз циклу проводили за анамнезом, вимірюванням базальної температури та за допомогою набору струменевих тестів на овуляцію «Solo» (IND Diagnostic, Inc., Canada). Визначали працездатність головного мозку за кількістю зворотних сигналів. Спектральний аналіз кардіоінтервалограм проводили у програмі «CASPICO» (а/с України №11262) за міжнародними стандартами 1996 року [11]. Розраховували потужність спектру коливань R-R в стандартних частотних діапазонах 0-0,04 Гц (VLF), 0,04-0,15 Гц (LF), 0,15-0,4 Гц (HF), 0-0,4 Гц (TP), нормалізувати потужність в діапазоні 0,15-0,4 Гц (HF_{norm}) [2]. Крім цього, оцінювали спектральну щільність (aLF) і частоту (tLF) найбільшого амплітудного піку в діапазоні 0,04-0,15 Гц. Для з'ясування особливостей хвильової структури в цьому діапазоні будували медіанну спектрограму з кроком 0,01 Гц. У зв'язку з ненормальністю розподілу даних їх обробку проводили з використанням непараметричних статистичних методів.

Результати дослідження та їх обговорення. З'ясували, що в спокої лежачи значних відмінностей

Таблиця – Показники хвильової структури серцевого ритму в жінок у фолікулінову (I), овуляторну (II) та лютеїнову фази менструального циклу за умов психоемоційного навантаження (Медіана 25 та 75 перцентилів)

Показники	Фаза оваріально-менструального циклу		
	I	II	III
R-R, мс	732 [674;774]	687 [661;767]	723 [701;788]
VLF, мс ²	581 [373;754]	765 [396;1187]	518 [373;755]
LF, мс ²	612 [313;1069]	585 [422;1012]	435*# [27,28;57,21]
HF, мс ²	261 [139;722]	287 [137;774]	434 [177;789]
HFnorm, %	33,58 [20,84;53,94]	38,35 [28,58;44,88]	47,45*# [27,28;57,21]
TP, мс ²	1825 [1009;2553]	1747 [1283;2935]	1439*# [1077;2172]
aLF, мс ² ·Гц ⁻¹	20001 [10070;33039]	17479 [11524;29179]	12235*# [8413;166668]

Примітки: *p<0,05 у порівнянні з I фазою, # - p<0,05 між II та III.

між рівнями аналізованих показників ВСП в залежності від фази ОМЦ не було. Винятком є великі значення HF_{norm} в III фазі ОМЦ порівняно з II (65,4 [54,8; 75,0] % та 55,4 [42,6; 68,9] % відповідно) та меншу aLF (11533 [5449; 23958] мс²·Гц⁻¹ та 17224 [9769; 26508] мс²·Гц⁻¹ відповідно), що вказує на більш високий рівень активації парасимпатичної частини вегетативної нервової системи (ВНС) у фолікуліновій та лютеїновій фазах [12, 16, 17].

За умов психоемоційного навантаження у всіх фазах ОМЦ спостерігали високо достовірне (p<0,001) зниження R-R, HF, HF_{norm}, TP (табл.). Такі зміни підтверджують значний рівень психоемоцій-

ного напруження, що супроводжується суттєвою активацією симпатичної частини ВНС [15, 16]. Медіана змін R-R (8,2-9,9%), HF (58,6-62,1%) і TP (25,3-36,6%) в усіх фазах ОМЦ була незначною. Реактивність на навантаження LF у I фазі (18,1 [-31,6;75,1]%) достовірно відрізнялась від змін у II фазі (-17,6 [-51,7;50,2]%) та III (-23,9 [-64,6;69,7]%) фазах ОМЦ. Зниження HF_{norm} у III фазі було найменшим порівняно з II і тим більше I фазами (-26,6 [-4,3;-10,6]%, -38,3 [-48,9; -21,2]%, -45,0 [-55,9;20,6]%) відповідно).

За умов психоемоційного напруження з'являється значна різниця між рівнями LF та TP у III в порівнянні з II та I фазами. Активація симпатичної частини ВНС за показником HF_{norm} найбільша у фолікулінову та лютеїнові фазах. Таким чином, за умов психоемоційного навантаження спостерігаємо великі адаптаційні зміни у ВНС в фолікуліновій фазі, найменша реактивність і погіршення функціонального стану – у лютеїновій фазі.

Звертає на себе увагу те, що найбільша дев'янтність значень реактивності на навантаження і внутрішню групову варіативність типова для показників, що характеризують частотний діапазон коливань R-R від 0,04 до 0,15 Гц. У зв'язку з цим проводили детальний аналіз розподілу хвиль серцевого ритму у ньому за нормалізованою медіанною спектрограмою (рис.).

Встановили, що характер розподілу спектральної потужності в фолікуліновій фазі ОЦ за умов психоемоційного навантаження суттєво відрізняється від розподілення за інших умов наявністю двох піків, які можуть характеризувати вплив різних регуляторних механізмів. Розподілення потужності

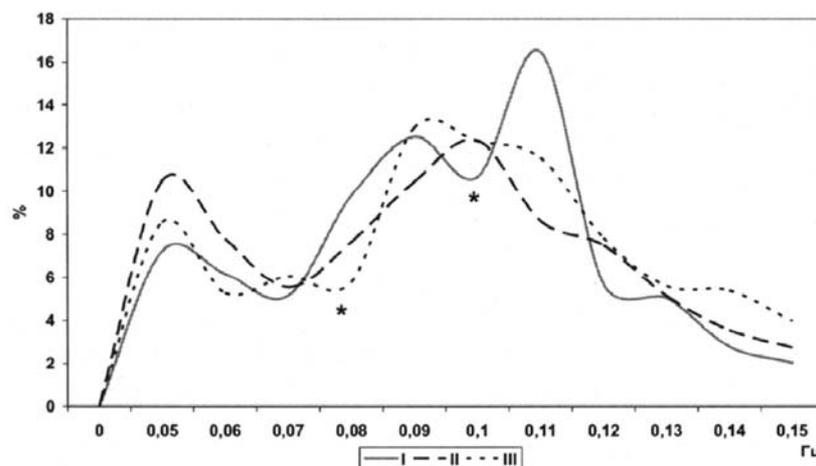


Рис. Нормалізована медіанна спектрограма коливань тривалості інтервалу R-R в фолікуліновій (I), овуляторній (II) та лютеїновій (III) фазах у жінок за умов психоемоційного навантаження.

Примітка: *p<0,05 у порівнянні з I фазою

коливань R-R в лютеїновій фазі також має такі самі піки, порівняно з овуляторною фазою, з одним найбільш вираженим піком на частоті 0,1 Гц.

Наявність двох піків може свідчити про два впливи на спектрограму серцевого ритму. Так, існують дві теорії формування хвиль у ділянці низьких частот. Перша - це вплив функціонування барорефлекторного механізму регуляції артеріального тиску [9, 14], друга - вплив ендогенного генератора ритму [5, 8, 15]. У дослідженнях Cooley зі співавт. [8] оцінювали спектри коливань артеріального тиску та R-R-інтервалів у хворих з імплантованим штучним лівим шлуночком. Через деякий час після імплантації (1 та 15 міс) у спектрах артеріального тиску повільні хвилі були відсутні, а в спектрах R-R-інтервалів власного серця повільні коливання "стали явними та домінуючими". На думку Покровського [13], система серцевого ритмогенезу дублюється генератором, розташованим у центральній нервовій системі.

Ймовірно, ендогенний осцилятор може захоплювати ритм хвиль, зумовлених діяльністю барорефлекторного механізму, що є проявом фундаментального природного явища синхронізації [4] і в такому разі, частоти як барорефлексу, так і осцилятора збігаються чи незначно відрізняються.

Висновки

1. З'ясували, що за умов психоемоційного навантаження відбувались зміни хвильової структури найбільш виражені у I фазі, найменше – у III фазі.
2. Характер розподілу спектральної потужності в I фазі ОЦ за умов психоемоційного навантаження суттєво відрізняється від розподілення за інших умов наявності двох піків, які можуть характеризувати вплив різних регуляторних механізмів.

Перспективами подальших досліджень є вивчення індивідуально-типологічних характеристик центральної гемодинаміки та хвильової структури серцевого ритму у жінок в різні фази ОМЦ.

References

1. Kovalenko SO, Kudiy LI. *Varibelnist sertsevoho rytmu. Metodichni aspekty*. Cherkasy: Cherkaskiy natsionalnyi universytet im B Khmelnytskoho, 2016. 269 s. [Ukrainian].
2. Kovalenko SO. *Regulatory rhythms of haemodynamics and their individual features at people*: Dis. Dr. Sci. (Biol.). Cherkasy; 2009. 372 s. [Ukrainian].
3. Makarenko MV. *Metodyka provedennya obstezhen ta otsinky indyvidualnykh neyrodynamichnykh vlastyvostey vyshchoi nervovoi diyalnosti lyudyny. Fiziologichnyi zhurnal*. 1999; 4 (45): 125-31. [Ukrainian].
4. Pikovskiy A, Rozenblyum M, Kurte Yu. *Sinkhronizatsiya. Fundamentalnoe nelineynoe yavlenie*. M: Tekhnosfera, 2003. 496 s. [Russian].
5. Milic M, Sun P, Liu F, Fainman C, Dimsdale J, Mills PJ, Ziegler MG. A comparison of pharmacologic and spontaneous baroreflex methods in aging and hypertension. *J Hypertens*. 2009; 27 (6): 1243-51. doi: 10.1097/HJH.0b013e32832a6e1b.
6. Ball A, Wolf CC, Ocklenburg S, Brüne M, Wolf OT, Güntürkün O, Pinnow M. The type of implicit motive enactment is modulated by sex hormones in naturally cycling women. *Physiol Behav*. 2014; 123: 119-26. DOI: 10.1016/j.physbeh.2013.09.016.
7. Bayer U, Kessler N, Güntürkün O, Hausmann M. Interhemispheric interaction across the menstrual cycle. *Neuropsychologia*. 2008; 46: 2415–22. DOI: 10.1016/j.neuropsychologia.2008.02.028.
8. Cooley RL, Montano N, Cogliati C, van de Borne P, Richenbacher W, Oren R, Somers VK. Evidence for a central origin of low-frequency oscillation in RR-inter- val variability. *Circulation*. 1998; 98: 556-61.
9. Gevese A, Gulli G, Polati E, Gottin L, Grasso R. Baroreflex and oscillation of heart period at 0.1 Hz studied by a-blokade and cross-spectral analysis of healthy humans. *J Physiol*. 2001; 531 (1): 235-44. doi: 10.1111/j.1469-7793.2001.0235j.x.
10. Hatta T, Nagaya K. Menstrual cycle phase effects on memory and Stroop task performance. *Arch Sex Behav*. 2009; 38 (5): 821-7. DOI: 10.1007/s10508-008-9445-7.
11. Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Eur Heart J*. 1996 Mar; 17 (3): 354-81.
12. Hausmann M, Hamm P, Waldie KE, Kirk IJ. Sex hormonal modulation of interhemispheric transfer time. *Neuropsychologia*. 2013; 51: 1734–41. DOI: 10.1016/j.neuropsychologia.2013.05.017.
13. Pokrovskii VM. Alternative View on the Mechanism of Cardiac Rhythmogenesis. *Heart, Lung Circ*. 2003; 12 (Issue 1): 18-24.
14. Sebastian Ocklenburg, C. Wolf Claudia, Heed Tobias, Anna Ball, Holger Cramer, Brigitte Röder, Onur Güntürkün. Multisensory integration across the menstrual cycle. *Front Psychol*. 2013; 4: 666. doi: 10.3389/fpsyg.2013.00666.
15. Tenan MS, Brothers RM, Tweedell AJ, Hackney AC, Griffin L. Changes in resting heart rate variability across the menstrual cycle. *Psychophysiology*. 2014; 51 (10): 996-1004. DOI: 10.1111/psyp.12250.
16. von Holzen JJ, Capaldo G, Wilhelm M, Stute P. Impact of endo- and exogenous estrogens on heart rate variability in women: a review. *Climacteric*. 2016; 19 (3): 222-8. DOI: 10.3109/13697137.2016.1145206.
17. Yazar Ş, Yazıcı M. Impact of Menstrual Cycle on Cardiac Autonomic Function Assessed by Heart Rate Variability and Heart Rate Recovery. *Med Princ Pract*. 2016; 25 (4): 374-7. DOI: 10.1159/000444322.

УДК 612.172.2

**ВОЛНОВАЯ СТРУКТУРА СЕРДЕЧНОГО РИТМА
ПРИ ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНОЙ НАГРУЗКЕ У ЖЕНЩИН**

Луценко Е. И.

Резюме. У 36 женщин возрастом 18-19 лет в фолликулиновой (I), овуляторной (II) и лютеиновой фазах (III) овариально-менструального цикла (ОМЦ) проводили спектральный анализ колебаний частоты сердечных сокращений при 10-минутной психо-эмоциональной нагрузке (обработка сенсорных сигналов в режиме обратной связи). Выяснили, что во всех фазах ОМЦ наблюдаются изменения волновой структуры, характерные для активации симпатической части вегетативной нервной системы, в наибольшей мере выраженные в I фазе, а в наименьшей - в III фазе. Показано, что характер распределения спектральной мощности в диапазоне низких частот сердечного ритма во время фолликулиновой фазы ОМЦ при психо-эмоциональной нагрузке существенно отличается от распределения в других условиях наличием двух выраженных пиков, которые могут характеризовать влияние различных регуляторных механизмов.

Ключевые слова: вариабельность сердечного ритма, частота сердечных сокращений, фазы овариального цикла, психо-эмоциональная нагрузка.

UDC 612.172.2

Wave Structure of Heart Rhythm in Women under the Psychoemotional Pressure

Lutsenko Olena

Abstract. Features of the wave structure of heart rate variability (HRV) usually reflect the dynamics of regulatory processes in humans and animals. However, most of the studies on physiological characteristics are conducted on men. The problem of the heart rate fluctuations frequency structure during long-term mental pressure with a significant psycho-emotional component in women hasn't been studied properly.

Therefore, the *purpose* of the study was to investigate the wave structure of the cardiac rhythm in women in different phases of the ovarian-menstrual cycle (OMC) under the conditions of psycho-emotional pressure.

Materials and methods. 32 female students in the prone condition were examined while performing a 10-minute mental pressure using the method of M.V. Makarenko. Each of the trials was performed three times: in follicular phase (I), ovulation (II) and luteal phase (III) of ovarian-menstrual cycle.

The power of the R-R spectrum was calculated in the standard frequency bands 0-0.04 Hz (VLF), 0.04-0.15 Hz (LF), 0.15-0.4 Hz (HF), 0-0.4 Hz (TP), normalize the power in the range of 0.15-0.4 Hz (HF_{norm}). In addition, the spectral density (aLF) and the frequency (tLF) of the highest amplitude peak in the range 0.04-0.15 Hz were estimated. In order to find out the features of the wave structure in this range, a median spectrograph was constructed with a step of 0.01 Hz. Due to the abnormality of the data distribution, their processing was carried out using nonparametric statistical methods.

Results. It was found out that there were no significant differences between the levels of the analyzed parameters of HRV, depending on the phase of OMC. Under the conditions of psycho-emotional pressure in all phases of OMC, a high ($p < 0.001$) decrease in R-R, HF, HF_{norm}, TP was observed. The reactivity to the loading of LF in phase I (18.1 [-31.6; 75.1]%) significantly differed from the changes in the II phase (-17.6 [-51.7, 50.2]%) and III (-23.9 [-64.6, 69.7]%) of the phases of the OMC. The decrease in HF_{norm} in the III phase was the lowest compared to the II and higher than on the first phase.

In terms of psycho-emotional stress, there is a significant difference between the levels of LF and TP in III compared to the II and I phases. The activation of the sympathetic part of the VNS by the HF_{norm} index was highest in the follicular and luteal phases. It is noteworthy that the greatest deviation of the values of the reactivity to the emotional pressure and the intragroup variation is typical for the indicators that characterize the frequency range of the oscillations R-R from 0.04 to 0.15 Hz. In this connection, a detailed analysis of the distribution of the waves of the heart rate in it was carried out in a normalized median spectrogram.

Conclusions. It was found out that under the conditions of psycho-emotional pressure changes in the wave structure were expressed the most during the first phase, the less – during the III phase. The nature of spectral power distribution in phase I of the OC under conditions of psycho-emotional pressure was significantly different from the distribution under the other conditions. The presence of two peaks, which can characterize the influence of various regulatory mechanisms, was also observed.

Keywords: heart rate variability, ovarian cycle, heart rate, psycho-emotional pressure.

Стаття надійшла 21.09.2017 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs02.05.188

УДК 591.111.1+616+092.9+613.3

Парцей Х. Ю., Артиш М. Б., Литвинюк Н. І.,
Слободян З. О., Ерстенюк А. М.

СТАН ЕРИТРОЦИТАРНИХ МЕМБРАН ТА ГЕМАТОЛОГІЧНІ ІНДЕКСИ ЩУРІВ ЗА УМОВ СПОЖИВАННЯ ЕНЕРГЕТИЧНОГО НАПОЮ

ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет»

hrustuna012y@gmail.com

Представлена робота висвітлює зміни периферійної ланки еритрону та стан еритроцитарних мембран експериментальних тварин, які споживали енергетичний напій протягом місяця. У результаті проведених досліджень встановлено, що в крові дослідних щурів, знижується загальна кількість еритроцитів, показник гематокриту та рівень загального гемоглобіну. При цьому середній об'єм еритроцитів, вміст гемоглобіну в еритроциті та середня концентрація гемоглобіну в еритроциті зростає. У популяції еритроцитів периферійної крові тварин, які споживали енергетичний напій, рівень низькостійких клітин збільшувався, а вміст еритроцитів підвищеної стійкості знижувався порівняно з показниками контрольної групи. Дослідження стану про- та антиоксидантних систем еритроцитів показали істотне накопичення продуктів пероксидації ліпідів (ПОЛ) в еритроцитах тварин дослідної групи, та зниження активності антиоксидантного захисту (АОЗ). Отримані результати вказують на порушення зі сторони периферійної ланки еритрону при споживанні енергетичного напою.

Ключові слова: лабораторні щурі, енергетичний напій, гематологічні показники, кислотна резистентність еритроцитів.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота є фрагментом НДР «Розробка методів діагностики, лікування та профілактики стоматологічних захворювань у населення, що проживає в екологічно несприятливих умовах», № державної реєстрації 0111U003681.

Вступ. Так звані «енергетики», що набирають все більшої популярності серед молоді, зумовлюють тонізуючий ефект за рахунок кофеїну, вітамінів та легкозасвоюваних вуглеводів [3]. Згідно з дослідженнями австралійських медиків, популярні енергетичні напої можуть стати причиною інсульту або інфаркту [7]. Інтерес до вивчення впливу енергетичних напоїв найперше на периферійну ланку еритрону є закономірним, оскільки еритроцити займають важливе місце в системі міжклітинних взаємо-

дій, є інтегративною регулюючою системою і разом з нервовою та імунною системами забезпечують адаптацію організму до впливу екзо – і ендогенних факторів різної природи.

У науковій літературі [5, 8] існують поодинокі дані стосовно впливу енергетиків на гематологічні показники та розвиток оксидативного стресу.

Важливе значення для підтримання структурно-функціонального стану еритроцитів, киснево-транспортної функції має стан еритроцитарних мембран, збалансованість процесів пероксидації біомолекул та АОЗ.

Метою даної роботи було дослідження змін периферійної ланки еритрону та стану еритроцитарних мембран експериментальних тварин, які споживали енергетичний напій.

Матеріали і методи дослідження. Дослідження було проведено на щурах лінії Вістар, які перебували у віварії за відповідних умов освітлення, температурного режиму та стандартного раціону. Піддослідні тварини були розділені на дві групи: 1-а група – самці, які отримували питну воду (контрольна група); 2-а група – самці, які отримували енергетичний напій протягом місяця.

Вивчення параметрів гемограми: визначення рівня загального гемоглобіну, середнього вмісту гемоглобіну в еритроциті та середній об'єм еритроциту проводили за допомогою гематологічного аналізатора «MYTHIC 18». Функціональний стан плазматичних мембран еритроцитів оцінювали за допомогою визначення кислотної резистентності еритроцитів кінетичним методом [2, 6]. Рівень дієвих кон'югатів визначали спектрофотометрично за методом Гаврилова В.Б [1]. Вміст ТБК-активних продуктів визначали за методикою Коробейникової Е.Н. [4]. Активність супероксиддисмутази (СОД) визначали за рівнем гальмування процесу відновлення нітросиньоготетразолію у присутності НАДН і феназинметасульфату. Активність каталази (КАТ) визначали за кількістю перекису, що вступив в реакцію титруванням перманганатом калію. Всі дослідження на тваринах проводили з дотримання вимог Європейської конвенції з захисту хребетних тва-

рин, яких використовують з експериментальною та науковою метою (Страсбург, 1986), Закону України № 3447-IV «Про захист тварин від жорстокого поводження», прийнятий парламентом 21 лютого 2006 року в новій редакції. Згідно Статті 26 Правила поводження з тваринами, що використовуються в наукових експериментах, тестуванні, навчальному процесі, виробництві біологічних препаратів, а також рекомендації Першого Національного конгресу України з біоетики (2001 р.).

Аналізи були проведені на базі акредитованого МОЗ України Центру біоелементології ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет» (атестат акредитації №037/14). Одержані цифрові дані статистично обраховували з використанням програми STATISTICA 8 з урахуванням критерію t Стьюдента.

Результати дослідження та їх обговорення.

У результаті проведених досліджень нами встановлено, що в крові щурів, які споживали енергетичний напій зменшується загальна кількість еритроцитів та показник гематокриту (табл. 1), відповідно до: $5,71 \pm 0,61 \cdot 10^{12}/л$ та $31,24 \pm 3,09\%$ при $6,71 \pm 0,20 \cdot 10^{12}/л$ та $38,48 \pm 1,95\%$ у контрольній групі ($p < 0,001$). При цьому середній об'єм еритроцитів і вміст гемоглобіну в еритроциті у цей період досліджень збільшується відповідно до: $55,32 \pm 0,65$ фл та $17,32 \pm 0,41$ пг при $53,75 \pm 1,15$ фл та $16,39 \pm 0,37$ пг в інтактних тварин. У той же час рівень загального гемоглобіну при споживанні енергетика знижується до $97,37 \pm 6,67$ г/л, а середня концентрація гемоглобіну в еритроциті зростає до $312,70 \pm 3,44$ г/л при $115,00 \pm 5,50$ г/л та $301,3 \pm 5,72$ ($p < 0,001$) в порівнянні з контрольними тваринами.

Такі дані можуть вказувати на порушення процесів кровотворення у цих тварин або на гемоліз еритроцитів, порушення структурно-функціонального стану гемоглобіну.

Таблиця 1 – Гематологічні показники крові експериментальних тварин за умов споживання енергетичного напою

Досліджувані показники	Групи тварин	
	Інтактні	Дослідні
Кількість еритроцитів $\cdot 10^{12}/л$	$6,71 \pm 0,20$	$5,71 \pm 0,61^{***}$
Концентрація гемоглобіну, г/л	$115,00 \pm 5,50$	$97,37 \pm 6,67^{***}$
Середній вміст гемоглобіну в еритроцитах, пг	$16,39 \pm 0,37$	$17,32 \pm 0,41^{***}$
Середній об'єм еритроциту, фл	$53,75 \pm 1,15$	$55,32 \pm 0,65^*$
Показник гематокриту, %	$38,48 \pm 1,95$	$31,24 \pm 3,09^{***}$
Середня концентрація гемоглобіну в еритроциті, г/л	$301,3 \pm 5,72$	$312,7 \pm 3,44^{***}$

Примітки: * - $p < 0,05$, *** - $p < 0,001$ - достовірність порівняно з показниками інтактної групи тварин.

Для характеристики стану мембран еритроцитів нами проведено вивчення параметрів кислотної резистентності. Мірою стійкості еритроцита є тривалість його існування в середовищі з гемолітиком. Результати дослідження розподілу популяції еритроцитів за стійкістю до дії іонів H^+ при споживанні енергетика представлені в табл. 2.

Таблиця 2 – Параметри кислотних еритрограм за умов споживання енергетичного напою, % ($M \pm m$) (n=7)

Показники	Групи тварин	
	Інтактні	Дослідні
Сферуляція	$4,09 \pm 1,65$	$7,01 \pm 2,18^*$
Низькостійкі еритроцити	$25,52 \pm 4,92$	$45,21 \pm 15,16^{**}$
Середньостійкі еритроцити	$64,41 \pm 5,19$	$54,32 \pm 4,37^{**}$
Еритроцити підвищеної стійкості	$2,36 \pm 0,53$	$1,37 \pm 0,2^{***}$
Високостійкі еритроцити	$0,75 \pm 0,15$	$0,29 \pm 0,09^{***}$

Примітки: * - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$ - достовірність порівняно з показниками інтактної групи тварин.

Як свідчать наведені дані, у популяції еритроцитів периферійної крові тварин, які споживали енергетичний напій, зростає рівень низькостійких клітин в 1,8 рази порівняно з показниками контрольної групи, показник сферуляції - в 1,7 рази. Стосовно середньостійких еритроцитів, слід відмітити зниження в 1,3 рази, підвищеної стійкості - в 1,7 рази. Особливо істотних змін зазнавали еритроцити високої стійкості – їх рівень знижується у 2,6 рази. Отримані результати вказують на порушення стійкості мембран еритроцитів тварин, які споживали енергетик. Такий перерозподіл еритроцитів може бути зумовлений змінами колоїдно-осмотичних параметрів внаслідок порушення вибіркової проникності мембран. Функціонування еритроцитів великою мірою визначається збалансованістю процесів окисації ліпідів та білків мембран і активністю АОС. Дослідження показників ПОЛ та АОС показали зростання в 2,3 рази співвідношення між інтенсивністю накопичення продуктів ПОЛ в еритроцитах, і можливістю їх знешкодження у дослідних тварин порівняно з інтактними. Такі дані можуть частково пояснити отримані нами результати кислотної стійкості еритроцитів дослідних тварин.

Висновок. Отже, при споживанні енергетичного напою в експериментальних тварин спостерігаються зміни гематологічних показників та еритроцитарних мембран. Такі зміни можуть бути спричинені розвитком оксидативного стресу, накопиченням продуктів ПОЛ та зниженням активності АОС еритроцита.

Перспективи подальших досліджень. В наступних експериментах планується дослідити вплив енергетичних напоїв на структурно-функціональний стан і метаболічні процеси в еритроцитах та середовищі їх існування.

References

1. Gavrilova VB, Gavrilova AR, Khmara NF. Measurement of diene conjugates in blood plasma by UV absorption of heptane and isopropanol extracts [Izmerenie dienovykh konyugatov v plazme krovi po UF-pogloshcheniyu heptanovykh i izopropanolnykh ekstraktov]. *Labor delo*. 1988; 2: 60-3. [Russian].
2. Zavodnik IB, Pyletskaya TP. Acid lysis of human erythrocytes [Kislotnyy lizis eritrotsitov cheloveka]. *Biophysics*. 1997; 42 (5): 1106-12. [Russian].
3. Kalinina AG, Torkhovskaya TI, Zabiroya IG. The influence on the organism of the use of components of "energy" drinks [Vliyaniye na organizm upotrebleniye komponentov "energeticheskikh" napitkov]. *Voprosy narcology*. 2013; 2: 92-105. [Russian].
4. Korobejnikova E.N. Modification of the determination of peroxidation products of lipids in reaction with thiobarbituric acid [Modifikatsiya opredeleniya produktov perekisnogo okisleniya lipidov v reaktsii s tiobarbiturovoy kislotoy]. *Labor delo*. 1989; 7: 6-10. [Russian].
5. Mikhailichenko SI, Shivkova EA, Kuznetsova NE, et al. Influence of energy drinks on the organism of experimental animals [Vliyaniye energeticheskikh napitkov na organizm eksperimentalnykh zhivotnykh]. Available from: www.russian-scientists.ru. [Russian].
6. Sibirna NO, Velykii MM. *Cytological and physical-chemical methods of blood research* [Tsytologichni ta fizyko-khimichni metody doslidzhennya krovi]. Method. posibnyk. Lviv, 1997. 70 p. [Ukrainian].
7. Breda JJ, Whiting SH, Encarnazo R, Norberg S, Jones R, Reinap M, Jewell J. Energy drink consumption in Europe: a review of the risks, adverse health effects, and policy options to respond. *Frontiers in Public Health Public Health Education and Promotion*. 2014; 2: 134. PMID: PMC4197301. doi: 10.3389/fpubh.2014.00134
8. Khayyat LI, AE Essawy, Al Rawy MM, Sorour JM. Comparative study on the effect of energy drinks on haematopoietic system in Wistar albino rats. *J Environ Biol*. 2014 Sep; 35 (5): 883-91. PMID: 25204063

УДК 591.111.1+616+092.9+613.3

СОСТОЯНИЕ ЭРИТРОЦИТАРНЫХ МЕМБРАН И ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИЕ ИНДЕКСЫ КРЫС ПРИ УПОТРЕБЛЕНИИ ЭНЕРГЕТИЧЕСКОГО НАПИТКА

Парцей Х. Ю., Артыш М. Б., Литвинюк Н. І.,
Слободян З. О., Ерстенюк А. М.

Резюме. В работе предоставлены результаты изменения периферического звена эритроцитной мембраны и состояние эритроцитарных мембран экспериментальных животных, которые употребляли энергетический напиток в течение месяца. В результате проведенных исследований установлено, что в крови экспериментальных крыс снижается общее количество эритроцитов, показатель гематокрита и уровень общего гемоглобина. При этом средний объем эритроцитов, содержание гемоглобина в эритроците и средняя концентрация гемоглобина в эритроците возрастает. В популяции эритроцитов периферической крови животных, которые употребляли энергетический напиток, уровень не устойчивых клеток увеличился, а содержание эритроцитов повышенной устойчивости снижалось по сравнению с показателями контрольной группы. Исследование состояния про- и антиоксидантных систем эритроцитов показало существенное накопление продуктов пероксидации липидов (ПОЛ) в эритроцитах животных экспериментальной группы, и снижение активности антиоксидантной защиты (АОЗ). Полученные результаты указывают на нарушение со стороны периферического звена эритроцитной мембраны при употреблении энергетических напитков.

Ключевые слова: лабораторные крысы, энергетический напиток, гематологические показатели, кислотная резистентность эритроцитов.

UDC 591.111.1+616+092.9+613.3

State of Erythrocytic Membranes and Hematological Indices of Rats under Conditions of Energy Drinks Consumption

Partsei K., Artysh M., Lytvyniuk H.,
Slobodian Z., Ersteniuk A.

Abstract. Energy drinks belong to non-alcoholic beverages group. It is important to study the influence of energy drinks primarily on the peripheral chain of erythron, since erythrocytes occupy an important place in the system of intercellular interactions. They are an integrative regulatory system and, together with the nervous and immune systems, provide the adaptation of the organism to the influence of exo- and endogenous factors of different nature. There is no such information regarding the influence of energy drinks on hematological parameters and the development of oxidative stress in scientific literature. It is important to maintain the structural and functional state of erythrocytes, the oxygen-transport function which reflect the state of erythrocytic membranes and balance the processes of peroxidation of biomolecules and ROS.

The purpose of the research was study the changes of the peripheral part of erythron and the state of erythrocytic membranes of experimental animals that consumed an energy drink.

Materials and methods. The study was conducted on the Wistar line rats. Experimental animals were separated into two groups: 1st group – males receiving drinking water (control group); Group 2 – males who received an energy drink within a month. Study of hemogram parameters: determination of the level of total hemoglobin, the means of hemoglobin content in erythrocyte and the average volume of erythrocytes were performed using the hematologic analyzer "MYTHIC 18". The functional state of erythrocyte plasma membranes was evaluated by determining the acid resistance of erythrocytes by the kinetic method.

Results and discussion. During our research we found out that in the rat's, who consumed energy drink, blood the total number of red blood cells and the hematocrit index decreased, according to: $5.71 \pm 0.61 \times 10^{12}/l$ and $31.24 \pm 3.09\%$ at $6.71 \pm 0.20 \times 10^{12}/l$ and $38.48 \pm 1.95\%$ in the control group ($p < 0.001$). At the same time, the average amount of erythrocytes and hemoglobin content in the erythrocyte during this period of research increased according to: 55.32 ± 0.65 fl and 17.32 ± 0.41 pg at 53.75 ± 1.15 fl and 16.39 ± 0.37 pg in intact animals. At the same time, the level of total hemoglobin in energy drink consumptions is reduced to 97.37 ± 6.67 g/l, while the average concentration of hemoglobin in erythrocyte increases to 312.7 ± 3.44 g/l at 115 ± 5.50 g/l and 301.3 ± 5.72 ($p < 0.001$) compared to control animals. Such data may indicate a violation of hematopoiesis processes in these animals or on the hemolysis of red blood cells, a violation of the structural and functional state of hemoglobin. To characterize the state of erythrocytes membranes, we have studied the parameters of acid resistance. The degree of erythrocytes resistance is the duration of its existence in environment with hemolytic. The results had shown the redistribution of red blood cells in the resistance to the action of H^+ ions when consuming energy. According to the data, the amount of peripheral red blood cells of animals consuming an energy drink, the level of low-density cells was raised in 1.8 times than the control group, and the index of spherule increased by 1.7 times. In case of medium-grade red blood cells, decreased of 1.3 times, an increased in resistance of 1.7 times has been noticed; especially significant changes were observed in erythrocytes of high resistance – their level decreased by 2.6 times. The obtained results indicate a violation of the resistance of erythrocytes membranes of animals' consumed energetic. Such redistribution of erythrocytes may be due to changes in colloid-osmotic parameters because of the violation of sample membrane permeability. The function of erythrocytes is largely determined by the balance of the processes of lipids and proteins membranes oxidation and the activity of ROS. The study of LPO and ROS indices showed a 2.3-timed increasing with correlation between the intensity of accumulation of LPO products in erythrocytes and the possibility of their elimination in experimental animals compared with intact ones. Such data may partly explain the results we obtained from the acid resistance of erythrocytes of experimental animals.

Conclusion. Changes in hematological parameters and erythrocytic membranes were observed when energy drink is consumed by experimental animals. Such changes can be caused by the development of oxidative stress, the accumulation of products of LPO and decreased activity of ROS erythrocytes. The obtained data require further investigations of energy drinks influence on the structural and functional state and metabolic processes in erythrocytes and their habitat.

Keywords: laboratory rats, energy drink, hematological parameters, acid resistance of RBC.

Стаття надійшла 29.09.2017 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

ФІЗИЧНЕ ВИХОВАННЯ І СПОРТ

ПСИХОЛОГІЯ СПОРТУ

DOI: 10.26693/jmbs02.05.192

УДК 796.017.4:615.851.8:159.923

Шалар О. Г., Стрикаленко Є. А., Левченко Г. В.

ВЛАСТИВОСТІ ОСОБИСТОСТІ ТРЕНЕРА З ЙОГИ

Херсонський державний університет

shalar@ksu.ks.ua

В дослідженні розглянуто значимі властивості особистості тренера з йоги. Установлено, що 45% опитуваних мають високий рівень екстраверсії. Така ж сама кількість тренерів мали високий рівень інтроверсії. І лише 10% (одна особа) виявився амбівертом, відмінною рисою якого, є толерантність до невизначеності. Доведено, що більшість тренерів мають схожі риси характеру, майже всі вони мотивовані на успіх, мають середній та занижений рівень емпатії. Але при цьому вони щирі, активні, мають стійку нервову систему.

Ключові слова: тренер, йога, темперамент, екстраверт, інтроверт, амбіверт, емпатія, мотивація.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Наукова робота є складовою кафедральної науково-дослідної теми кафедри олімпійського та професійного спорту «Оптимізація навчально-тренувального процесу спортсменів різної кваліфікації», № держ. реєстрації 0116U005791.

Вступ. Складність сучасних соціальних процесів, загальна нестабільність нашого суспільства гостро позначаються як на духовному, так і фізичному розвитку підростаючого покоління. Це піднімає проблему професійно-педагогічної підготовки тренера на новий рівень. У системі сучасної освіти ця підготовка розглядається в єдності науково-теоретичної і практичної сторін. Майбутньому тренеру необхідно знати структуру і специфіку професійно-педагогічної діяльності і активно застосовувати знання на практиці [1-4]. Назріла необхідність підготовки не просто педагогічних кадрів, що володіють знаннями, уміннями і навичками в галузі фізичної культури і спорту, а в першу чергу, активної, творчої особистості, яка вміє гнучко реагувати на зміни, що забезпечує грамотний і ефективний про-

цес педагогічного спілкування за допомогою необхідних комунікативних умінь та навичок в професійно-педагогічній діяльності [5-10].

Вивчення психологічних особливостей тренерів дозволить побачити, яким є уявлення про «ідеального» тренера та чи значно розходиться це з тим, що вони являють собою в дійсності.

Мета дослідження: виявити значимі властивості особистості тренера з йоги.

Організація дослідження. Дослідження проводилося серед тренерів з йоги різних областей України протягом 2016-17 рр. Приймали участь тренери та інструктори з йоги у кількості 9 осіб віком 27-50 років (5 жінок, 4 чоловіка). Учасники дослідження мали різну спортивну кваліфікацію та педагогічний досвід.

Було проведено психолого-педагогічне опитування щодо визначення:

- властивостей темпераменту тренера, за допомогою тесту-опитувальника Б. М. Смирнова;
- рівня емпатії тренера, за допомогою методики В. В. Бойко;
- наявності мотивації на успіх та відношення тренера до поразки за методикою А. А. Реана.

Результати дослідження та їх обговорення. За методикою дослідження психологічної структури темпераменту (Б. Смирнов) було виявлено рівень інтроверсії-екстраверсії, емоційну збудливість, темп реакцій та активність досліджуваних.

Відповідно з ключем була підрахована сума балів усіх досліджуваних. Опираючись на отримані результати, проаналізували психологічну структуру темпераменту тренерів з йоги. Було виявлено що 45% опитуваних мають високий рівень екстраверсії. Це означає, що вони товариське налаштовані, мають широке коло знайомих. Діють під впливом

моменту, імпульсивні, запальні, безтурботні, оптимістичні, добродушні, веселі. Віддають перевагу руху і дії, мають тенденцію до агресивності. Почуття і емоції не мають суворого контролю, схильні до ризикованих вчинків. Екстраверти, зазвичай, наділені зовнішньою чарівністю, прямолінійні в судженнях, орієнтуються переважно на зовнішню оцінку. Добре виконують роботу, яка потребує негайних рішень.

Інші 45% опитуваних мали високий рівень інтроверсії. Інтроверти – особистості, які спрямовані всередину. Їм не потрібне значне зовнішнє стимулювання, і ця властивість формує специфіку їх поведінки. Людина-інтроверт менш контактна, їй притаманні нетовариськість, замкненість, друзів у неї небагато, але вона вірна їм надовго. Інтроверт уникає галасливих компаній, повільний, поважний, планує свої дії та вчинки, досить добре контролює емоції.

Інтровертам притаманна соціальна пасивність, схильність до самоаналізу і складності щодо соціальної адаптації. Інтроверти краще справляються з монотонною роботою, вони обережні, охайні, педантичні.

Також серед опитуваних 10% (в нашому випадку 1 людина) має середній рівень екстраверсії та інтроверсії. Амбіверт – особистості яким притаманні риси екстра- та інтроверсії. Вони можуть комфортно відчувати себе в повній самоті, так і в компанії друзів, колег і незнайомих. Їх відмінною рисою є легкість перестроювання в новій ситуації. Але повний перехід від амбіверта до екстраверта або інтроверта неможливий.

Досліджуючи ригідність та пластичність, тренери розділилися на три групи порівну, тобто кожна група складає 33,3%. В одній групі тренери мали високий рівень ригідності. Такі особистості мають складність або нездатність перебудовуватися при виконанні завдань, якщо цього потребують обставини. У пізнавальній діяльності ригідність виявляється в повільній зміні уявлень при зміні умов життя, діяльності; в емоційному житті – у залякності, млявості, нерухливості почуттів; у поведінці – у негнучкості, інертності мотивів поведінки та морально-етичних вчинків при цілковитій очевидності їх недовідності.

Друга група мала високий рівень пластичності. Пластичність виявляється у швидкому пристосуванні до обставин, що змінюються. Завдяки пластичності певні сторони психічної діяльності перебудовуються або компенсуються завдяки пластичності вищої нервової діяльності. Слабкість, невідношення або недостатня рухливість типу нервової системи за належних умов життя та виховання.

Третя група мала середній рівень пластичності та ригідності. Це говорить про те що такі тренери можуть пристосовуватись до обставин в залежності від ситуації.

Емоційна збудливість – врівноваженість майже у всіх опитуваних дорівнювала мінімальним показникам. І лише у двох осіб емоційна врівноваженість на високому і середньому рівні. Це свідчить про те, що напевно практика йоги та медитації надають впевненості та здатності опиратися негативним або несприятливим обставинам. Досить яскраво ця особливість виявляється у стресових ситуаціях, при значному напруженні в діяльності.

За темпом реакції всі тренери мали повільну та середню реакцію. Це означає що вони емоційно не вразливі, і мають добре ставлення до навколишньої дійсності та до самих себе.

Майже у всіх досліджуваних було виявлено середній рівень активності. І лише у двох учасників дослідження виявився високий та дуже високий рівень пасивності.

Вивчаючи рівень емпатії, з'ясовано відсутність тренерів з високим рівнем. Тобто з середнім рівнем емпатії виявлено 22,2% тренерів, з низьким – 66,7%, з дуже низьким – 11,1%. Це не може не турбувати тому, що перейматися станом іншої людини, її проблемами і поведінкою – одна із головних вимог в роботі тренера-вихователя.

За допомогою методики А.А. Реана вивчався рівень мотивації тренерів з йоги. Виявлено, що майже всі тренери з йоги мають мотивацію на успіх. І лише у одного інструктора мотиваційний полюс яскраво не виражений. Мотивація на успіх відноситься до позитивної мотивації. При такій мотивації людина, починаючи справу, має на увазі досягнення чогось конструктивного, позитивного. В основі активності людини лежить надія на успіх і потреба в досягненні успіху. Такі люди впевнені в собі, в своїх силах, відповідальні, ініціативні та активні. Їх відрізняє наполегливість у досягненні мети. цілеспрямованість.

Висновки. Проаналізувавши групу тренерів з йоги видно, що більшість тренерів мають схожі риси характеру, майже всі вони мотивовані на успіх, мають середній та занижений рівень емпатії. Але при цьому вони щирі, активні, мають стійку нервову систему. Можливо, що особливості цього виду тренувань, а саме принципи викладання йоги, мають вплив і розвивають шанобливе ставлення до оточуючих и до себе насамперед. А також мотивують тренера до розвитку професійних і особистісних якостей, для того щоб заохочувати молодь і суспільство до фізичного розвитку, спорту і збереженню здоров'я. За результатами дослідження ми можемо побачити, що і вид спорту, і мета, яка поставлена перед тренером, теж мають дуже великий вплив на його особистість та на зміст спортивної діяльності вихованців.

Перспективи подальших досліджень полягає у поглибленому вивченні факторів, що обумовлюють ефективність спілкування тренерів із сучасними спортсменами (різного віку та статі).

References

1. Ilin EP. *Psikhologiya sporta*. SPb: Piter, 2009. 352 s. [Russian].
2. *Sportivnaya psikhologiya v trudakh otechestvennykh spetsialistov*. SPb: Piter, 2002. 384 s. [Russian].
3. *Psikhologiya sporta*. M: AST; Mn: Kharvest, 2005. 352 s. [Russian].
4. Ueynberg RS, Gould D. *Osnovy psikhologii sporta i fizicheskoy kultury*. Olimpiyskaya literatura, 1998. 335 s. [Russian].
5. Shalar OH, Edelev OS, Verkhohlyad D. Vplyv avtorytetu trenera na sportyvnu diyalnist veslyariv-akademistiv. *Visnyk Chernihivskoho natsionalnoho pedahohichnoho universytetu. Seriya: Pedahohichni nauky. Fizychnye vykhovannya ta sport*. 2014; 118 (1): 108-11. [Ukrainian].
6. Shalar OH, Zhosan IA, Chmelevska ML. Providni osobystisni yakosti treneriv-stryltsiv. *Problemy suchasnoi valeolohiyi, fizychnoi kultury ta reabilitatsiyi*. Kherson: Vydavnytstvo PP Vyshemyrskiy VS, 2013. s. 107-11. [Ukrainian].
7. Shalar OH, Verkhohlyad Dar'ya, Strykalenko YeA. Osoblyvosti spilkuvannya treneriv-veslyariv zi sportsmenamy. *Problemy suchasnoi valeolohiyi, fizychnoi kultury ta reabilitatsiyi*. Kherson: Vydavnytstvo PP Vyshemyrskiy VS, 2013. s. 82-9. [Ukrainian].
8. Shalar OH, Hrynevych AV, Vatralky OS. Chynnyky, shcho vyznachayut sumisnist mizh treneramy i lehkoatletamy. *Lehka atletyka u navchalnomu protsesi uchnivskoi ta studentskoi molodi*. Kryvyi Rih: KPI DVNZ «KNU», 2013. s. 200-4. [Ukrainian].
9. Shalar OG, Kedrovskiy BG, Grinevich AV. Vzaimoponimanie trenerov s yunymi sportsmenami. *Fizicheskoe vospitanie studentov*. 2013; 4: 31-4. [Russian]. doi: 10/6084/m9/figshare. 669666
10. Shalar OG, Kedrovskiy BG, Grinevich AV. Sovmestimost trenerov i legkoatletov v sportivnoy deyatelnosti. *Fizicheskoe vospitanie i sport v vysshikh uchebnykh zavedeniyakh*. Belgorod, 2013. s. 152-5. [Russian].

УДК 796.017.4:615.851.8:159.923

СВОЙСТВА ЛИЧНОСТИ ТРЕНЕРА ПО ЙОГЕ

Шалар О. Г., Стрикаленко Е. А., Левченко А. В.

Резюме. В исследовании рассмотрены важные характеристики личности тренера по йоге. Установлено, что 45% опрошенных имеют высокий уровень экстраверсии. Такое же количество тренеров имели высокий уровень интроверсии. И только 10% (один человек) оказался амбивертом, отличительной чертой которого, является толерантность к неопределенности. Доказано, что большинство тренеров имеют схожие черты характера, почти все они мотивированы на успех, имеют средний и заниженный уровень эмпатии. Но при этом они искренние, активные, имеют устойчивую нервную систему.

Ключевые слова: тренер, йога, темперамент, экстраверт, интроверт, амбиверт, эмпатия, мотивация.

UDC 796.017.4:615.851.8:159.923

Personality Features of the Yoga Coach

Shalar O., Strikalenko E., Levchenko A.

Abstract. *The purpose of the study* is to identify the leading personality features of a yoga coach. The article is also aimed at examining the features of temperament, levels of empathy and motivation abilities of trainers.

Materials and methods. The study involved 9 yoga instructors aged 27-50 years (5 women and 4 men).

Results. By conducting current research it was found out that 45% of respondents with a high level of extraversion and the same number of trainers with a high level of introversion were identified. In addition, ambivert was revealed (10%), which determines a person with tolerance for uncertainty.

Conditionally, three equal groups of trainers are established (33.3% each) with the presence of rigidity and plasticity. The first group of coaches was with a high level of rigidity, which indicates the difficulty of restructuring in certain circumstances. The second was characterized by a high level of plasticity. And the third group with an average level of plasticity and rigidity, which indicates the ease of adapting to changeable circumstances, depending on the situation. The absence of coaches with a high level of empathy was proved. Among yoga coaches 22.2% with an average level of empathy were identified; 66.7% with a low level of empathy and 11.1% with a very low level. It is revealed that almost all coaches had motivation for success. Only one yoga instructor did not show the motivational indicators.

Conclusions. From the prospects of further research conducting, the attention of the scientists should be drawn to the study of the factors that determine the effective communication of yoga trainers with modern athletes.

Keywords: coach, yoga, temperament, extrovert, introvert, ambivert, empathy, motivation.

Стаття надійшла 19.09.2017 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs02.05.195
УДК 796.4:159.923-053.6

Шалар О. Г. Стрикаленко Є. А., Новокишанова А. О.

ПСИХОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ЮНИХ ГІМНАСТОК 10–12 РОКІВ

Херсонський державний університет

shalar@ksu.ks.ua

В роботі досліджено властивості особистості та психічні стани юних гімнасток. Виявлено, що серед юних гімнасток 10–12 років, переважають особи екстраверти з середніми рівнями особистісної та ситуативної тривожності, середніми показниками емоційності, та низьким показником негативного впливу емоцій на ефективність діяльності. Слід зазначити, що саме такі результати очевидні для кола дітей, які давно займаються у звичному місці, з давно знайомими дітьми (як у нашому випадку – більше 3-ти років), разом приймають участь у змаганнях та відпочивають. Такі результати свідчать про те, що діти вільно та упевнено почувують себе як колективі так і у спортивно-артистичній діяльності.

Ключові слова: юні гімнастки, темперамент, тривожність, емоційність.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Наукова робота є складовою кафедральної науково-дослідної теми кафедри олімпійського та професійного спорту «Оптимізація навчально-тренувального процесу спортсменів різної кваліфікації», № держ. реєстрації 0116U005791.

Вступ. Спортивна діяльність ставить високі вимоги до розвитку фізичний, функціональних, морально-вольових можливостей юного спортсмена і має великі можливості для покращання психічних процесів та якостей особистості. Проте була б неправильно уява про те, що цей розвиток і це покращання відбуваються самі собою і завжди мають необхідну позитивну спрямованість. Типовими помилками в розвитку якостей особистості і психічних процесів є невідповідно завищені вимоги до юного спортсмена в досягненні високих результатів на змаганнях, невмілий вольовий контроль, недостатнє врахування і використання індивідуальних психічних особливостей спортсменів, що призводить, зокрема, до відставання рівня психічної надійності від фізичних якостей [1, 3]. Саме особливості діяльності юних спортсменів у зв'язку з індивідуальними психологічними відмінностями є важливим предметом сучасних досліджень [2, 4-6].

Мета дослідження: визначити властивості особистості та психічні стани юних гімнасток.

Об'єкт і методи дослідження. Дослідження проводилось серед юних гімнасток Херсонської естрадно-циркової студії «Jin Roh» віком від 10 до 12 років, протягом вересня 2016 – лютого 2017 років. Кожній з учасниць видавалися аркуші з раніше підготовленими питаннями за методиками тестів Є. П. Ільїна, Ч.Д. Спілбергера – Ю. Л. Ханіна, Г. Айзенка, на які необхідно було відповісти. Опитування проводилося анонімно, щоб діти максимально правдиво відповідали і додаткова увага інших дітей не обмежувало їх від вибору відповіді. На основі спостереження, відповідей та у відповідності до результатів тестування було проведено детальний аналіз у межах характеристики емоційності, визначення ситуативної і особистісної тривожності та темпераменту. Слід зазначити, що усі 10 дітей, які брали участь у дослідженні займаються у студії більше 3-х років і вже неодноразово приймали участь у змаганнях місцевого рівня так і за його межами.

Результати дослідження та їх обговорення. Сукупність індивідуальних особливостей, які характеризують динамічну та емоційну сторони поведінки, діяльності і спілкування людини, називається темпераментом. Властивостями темпераменту є екстраверсія-інтроверсія; емоційна стабільність-нейротизм. Саме ці властивості у юних гімнасток аналізувалися за методикою Г. Айзенка (**табл. 1**).

Таблиця 1 – Властивості темпераменту: екстраверсія/інтроверсія юних гімнасток (за Г. Айзенком), %

	Ознаки		
	Рівні		
1	Значна	10	50
2	Помірна	30	10

Аналізуючи результати **таблиці 1**, слід зауважити, що серед опитуваних дітей переважають дівчатка – екстраверти, які складають 60%. Це діти, які на тренуваннях та у повсякденному житті активні, відкриті в емоційних проявах, імпульсивні, комунікабельні, оптимістичні, рішучі. Слід зауважити, що саме ці гімнастки беруть участь у груповому гімнастичному номері, тобто вправи відпрацьовують не індивідуально, а за допомогою партнера або у групі.

Помірних інтровертів виявлено 30% опитуваних дівчат і 10% – зі значною інтроверсією. За цими дітьми на тренуваннях та у житті простежується поведінка, зорієнтована на власні почуття. В основному вони стримані, замкнуті, не показують свої емоції. Саме ці дівчатка в основному – сольні виконавці, вони звикли тренуватися на свій результат а не на результат колективу. На тренуваннях та змаганнях завжди дуже зосереджені, не відволікаються на дрібниці.

Також за цією методикою та спостереженнями виявлено, що 80% дівчатам властива емоційна стійкість. Це пояснюється тим, що діти займаються гімнастикою в основному більше 3-ти років, брали участь у багатьох змаганнях, телевізійних проєктах, також виступали у різних жанрах (повітряні полотна, кільце, петлі, еквилібр). Дітей завжди підтримують батьки, тренерський штаб та старші гімнасти колективу.

Наступним кроком нашого дослідження стало проведення опитування дітей за методикою Ч. Д. Спілбергера та Ю. Л. Ханіна «Шкала самооцінки реактивної (ситуативної) і особистісної тривожності». Експериментальна частина роботи проводилась у два етапи. Для визначення особистісної тривожності – опитування проводилось у звичайний тренувальний день, а щодо ситуативної – у день виконання гімнастками нормативів, та формування рейтингу групи. Відповідно до вище зазначеного всі діти знаходились у однакових умовах, але у різному психологічному напруженні, що дало змогу провести більш достовірний аналіз рівнів тривожності. Результати наведені у таблиці 2.

Таблиця 2 – Рівні тривожності юних гімнасток (за методикою Ч. Д. Спілбергера - Ю. Л. Ханіна), %

	Ознаки	Особистісна тривожність	Ситуативна тривожність
1	Висока	–	20
2	Середня	90	70
3	Низька	10	10

Аналізуючи дані таблиці 2, видно, що 90% - це діти з середньою особистісною тривожністю, також переважають діти з середньою ситуативною тривожністю – 70 %. Результати передбачувані, так як рівні тривожності особистості невід’ємно пов’язані з темпераментом в структурі властивостей його особистості. У попередньому тесті було виявлено, що в основному переважають гімнастки екстраверти, а для них, згідно тестам за методикою Ч.Д. Спілбергера - Ю.Л. Ханіна характерна середня особистісна та ситуативна тривожність. Також, слід зазначити, що високий показник середньої ситуативної тривожності (70 %) пояснюється тим, що для

юних гімнасток виконання нормативів проводиться кожен місяць, тобто подія відбувалася не вперше, у звичній обстановці. Діти були заздалегідь проінформовані про виконання нормативів, що дало змогу психологічно та фізично приготуватися до події, тобто це не можна вважати за стресову та непередбачувану ситуацію.

За даними певних досліджень [2, 3], помірна емоційна збудливість сприяє успішному навчанню професії артиста цирку, позитивно впливаючи на виразність, артистичність, успішність у повітряній гімнастиці, а також акторську майстерність. Тому доцільним було провести тест на емоційність юних гімнасток (табл. 3). З таблиці 3 видно, що у юних гімнастках, в основному переважають середні показники емоційності: емоційна збудливість, інтенсивність емоцій, тривалість емоцій – 60%. І дійсно у поведінці більшості гімнасток у повсякденному житті проявляється емоційна стабільність, стійкість емоційних станів, і відсутність схильності до частой зміни емоцій. Також середні показники емоційної стійкості виявляються у помірній терплячості, наполегливості, самоконтролі, витримці гімнасток, що зумовлюють стабільність ефективності тренувань.

Таблиця 3 – Характеристика емоційності юних гімнасток (за методикою Е. П. Ільїна), %

	Рівні	Низький	Середній	Високий
1	Емоційна збудливість	40	60	–
2	Інтенсивність емоцій	20	60	20
3	Тривалість емоцій	40	60	–
4	Негативний вплив емоцій на ефективність діяльності та спілкування	60	40	–

Щодо негативного впливу емоцій на ефективність діяльності та спілкування – переважають діти з низьким рівнем - 60%. У тренувальному та змагальному процесі це простежується у здатності гімнасток виконати повністю виступ, або виконати певний елемент незважаючи на певні невдачі, що характеризує їх як вольових та сильних особистостей.

Висновки. Результати дослідження показали, що серед юних гімнасток 10-12 років, переважають особи екстраверти з середніми рівнями особистісної та ситуативної тривожності, середніми показниками емоційності, та низьким показником негативного впливу емоцій на ефективність діяльності. Слід зазначити, що саме такі результати очевидні для кола дітей, які давно займаються у звичному місці, з давно знайомими дітьми (як у нашому

випадку – більше 3-ти років), разом приймають участь у змаганнях та відпочивають. Такі результати свідчать про те, що діти вільно та упевнено почувують себе як колективі так і у спортивно-артистичній діяльності.

Перспективи подальших досліджень. Матеріали дослідження дозволяють більш глибоко вивчити психічні стани юних гімнасток перед відповідальними виступами та як це пов'язано з вольовими якостями та властивостями темпераменту.

References

1. Hryn OR. *Psykhologichne zabezpechennya ta suprovid pidhotovky kvalifikovanykh sportsmeniv*. Navchalnyi posibnyk. Olimpiyska literatura, 2015. 276 s. [Ukrainian].
2. Ilin EP. *Psikhologiya sporta*. SPb: Piter, 2009. 352 s. [Russian].
3. Ueynberg RS, Gould D. *Osnovy psikhologii sporta i fizicheskoy kultury*. Olimpiyskaya literatura, 1998. 335 s. [Russian].
4. Shalar OH, Huzar VM, Shkuropat NV. Vplyv fizychnoi pidhotovlenosti yunyk plavtsiv na vpevnenist v sobi. *Fizychna rehabilitatsiya ta rekreatsinyo-ozdorovchi tekhnolohiyi*. Kharkiv: KhDAFK. 2016; 3: 62-6. [Ukrainian].
5. Shalar OH, Huzar VM, Savchenko-Marushchak MS. Vplyv fizychnoi pidhotovlenosti na vlastyosti osobystosti yunyk karatystiv. *Visnyk Chernihivskoho natsionalnoho pedahohichnoho universytetu imeni TH Shevchenka*. 2016; 139 (I): 45-8. [Ukrainian].
6. Shalar OH, Edelev OS, Shkuropat NV. Vplyv psykhichnykh staniv ta motyvatsiy na zmahalnu diyalnist yunyk plavtsiv. *Visnyk Chernihivskoho natsionalnoho pedahohichnoho universytetu imeni TH Shevchenka*. 2015; 129 (IV): 68-70. [Ukrainian].

УДК 796.4:159.923-053.6

ПСИХОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ЮНЫХ ГИМНАСТОК 10-12 ЛЕТ

Шалар О. Г., Стрикаленко Е. А., Новокшанова А. А.

Резюме. В работе исследованы свойства личности и психические состояния юных гимнасток. Выявлено, что среди юных гимнасток 10–12 лет, преобладают экстраверты со средними уровнями личностной и ситуативной тревожности, средними показателями эмоциональности и низким показателем негативно-го влияния эмоций на эффективность деятельности. Следует отметить, что именно такие результаты очевидны для широкого круга детей, которые давно занимаются в обычном месте, с давно знакомыми детьми (как в нашем случае - более 3-лет), вместе принимают участие в соревнованиях и отдыхают. Такие результаты свидетельствуют о том, что дети свободно и уверенно чувствуют себя как коллективе, так и в спортивно-артистической деятельности.

Ключевые слова: юные гимнастки, темперамент, тревожность, эмоциональность.

UDC 796.4:159.923-053.6

Specifics of Young Gymnasts' Psychological State (10-12 Years)

Shalar O., Strikalenko E., Novokshanova A.

Abstract. The purpose of the study is to define the specifics of young gymnasts' psychological conditions. The features of temperament, situational and personal anxiety, as well as emotional state of athletes have been studied.

Materials and methods. Young gymnasts of 10-12 years of the Kherson city circus studio took part in the study. Results: 60% of extraverted girls, 30% of moderate introverts and 10% of significant introverts were identified. Also 80% of young gymnasts had an emotional stamina. It is established that 90% of girls have an average level of personal anxiety and only 20% have a high level of situational anxiety. Indicators of emotionality in young gymnasts, namely: excitability, intensity and duration – in 60% of cases were at the average level. Negative influence of emotions on the activity effectiveness and communication in 60% of girls was revealed at a low level.

Conclusions. The results of the study indicated that among the young gymnasts (10-12 years old), extroverts with average levels of personal and situational anxiety prevail, with average indices of emotionality and a low indicator of the negative influence of emotions on the effectiveness of activity. It should be noted that such results are evident for a wide range of children who have been engaged in a common place, with long-known children (as in our case – more than 3 years), took part in competitions and had a rest together. Such results show that children feel absolutely free and confident as a team, as well as in sports and artistic activities.

Keywords: young gymnasts, temperament, anxiety, emotionality.

Стаття надійшла 19.09.2017 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування