

Зміст

Contents

МЕДИЧНІ НАУКИ		
Експериментальна медицина і морфологія		
Бабкіна О. П., Коробко І. С., Матюхін Д. О. Динаміка змін температурних показників нирок в залежності від давності травми та часу смерті	8	Babkina O. P., Korobko I. S., Matiukhin D. O. The Dynamics of Changes in the Temperature Characteristics of the Kidneys Depending on the Duration of Injury and Time of Death
Бардер Е. Г. Динаміка гематологічних показників у щурів під впливом цитотоксичного препарату оксалиплатин та цитопротектора «Ліолів»	14	Barder E. G. Dynamics Of Hematological Parameters In Rats Under The Influence Of The Cytotoxic Preparation Oxaliplatinum And Cytoprotector "Lioliv"
Білецький Д. П., Устянський О. О., Ткач Г. Ф., Максимова О. С., Муравський Д. В. Морфологічні перебудови привушної слинної залози щурів при експериментальному зневодненні організму та застосуванні вітаміну Е	19	Biletsky D. P., Ustiansky O. O., Tkach G. F., Maksymova O. S., Muravskyi D. V. Morphological Alterations of Parotid Salivary Gland in Rats during Experimental Dehydration of the Organism while Taking Vitamin E
Варуха К. В. Михайличенко Б. В. Вміст арахідонової кислоти в крові менструального походження жінок, які мають запальні захворювання статевих органів	23	Varukha E. V., Mykhailychenko B. V. The Content of Arachidonic Acid in Menstrual Blood of Women with Genital Inflammatory Diseases
Германчук С. М. Зміни в альвеолярному відростку при хронічній фазі модельованого цукрового діабету (терміном 2 місяці)	26	Hermanchuk S. Changes in the Alveolar Sprout in the Chronic Phase of Simulated Diabetes Mellitus (for a period of 2 months)
Григор'єва Л. В., Самура І. Б., Романенко М. І., Литвин О. І., Тихоновський О. В. Вивчення залежності гострої токсичності та діуретичної активності від хімічної структури в ряду 8-амінозаміщених 7-(3- <i>п</i> -метоксифенокси-)пропіл-3-метилксантину	31	Hrygorieva L. V., Samura I. B., Romanenko M. I., Lytvyn O. I., Tihonovsky O. V. Research of Dependence of Acute Toxicity and Diuretic Activity on Chemical Structure in the Row of 8-amino substituted of 7-(3- <i>p</i> -methoxyphenoxy)-propyl-3-methylxantines
Іліка В. В. Кількісні характеристики обмеженого протеолізу в ендотеліоцитах кровоносних судин плаценти при поєднанні запалення послиду та залізодефіцитної анемії вагітних	36	Ilika V. V. Quantitative Characteristics of the Limited Proteolysis in Endotheliocytes of Placental Blood Vessels in Pregnant Women with Afterbirth Inflammation Accompanied by Iron-Deficiency Anemia
Козар В. В., Єрмоменко Р. Ф., Должикова О. В., Горбенко Н. І., Кудря М. Я., Яременко Ф. Г. Зміна концентрації лептину в овариєктомованих щурів із метаболічним синдромом за умов введення сполук з імуномодулюючою активністю	40	Kozar V. V., Yeriomenko R. F., Dolzhykova O. V., Gorbenko N. I., Kudria M. Y., Yaremenko F. G. Changing of Leptin Concentration in Ovariectomized Rats with Metabolic Syndrome in the Conditions of Immune Activity Compounds Administration

Купріянова Л. С., Міненко О. В., Ковальчук М. В., Брильов А. О., Біла А. А. Морфологічні особливості будови яєчників плодів зі строком гестації 37–42 тижні від матерів, перебіг вагітності у яких ускладнений хронічною інфекцією нижніх статевих шляхів	44	Kupriyanova L. S., Minenko O. V., Kovalchuk M. V., Briliov A. A., Bila A. A. Morphological Peculiarities of the Fetuses Ovarian Structure with a Gestation Period of 37–42 Weeks from the Mothers with Complicated Pregnancy due to Chronic Infection of the Lower Genitals
Купріянова Л. С., Яценко Д. Ю., Кураса Г. О., Петренко О. В., Абрамов К. В. Морфологічні особливості будови яєчників плодів зі строком гестації 21–36 тижнів від матерів, перебіг вагітності у яких ускладнений хронічною інфекцією нижніх статевих шляхів	50	Kupriyanova L. S., Yatsenko D. Yu., Kurasa G. O., Petrenko O. V., Abramov K. V. Morphological Peculiarities of the Structure of the Fetuses Ovarian with a Gestation Period of 21–36 Weeks from the Mothers with Complicated Pregnancies by a Chronic Infection of the Lower Genital Tract
Лазарук О. В. Прогноз метастазів протокового раку грудної залози за результатами деяких імуногістохімічних досліджень	56	Lazaruk O. V. Prognosis of Metastasis of Ductal Carcinoma by Using Immunohistochemical Researches
Песоцкая Л. А., Писаревская О. В., Лакиза Т. В., Никоненко В. А., Опрятная Т. О. Газоразрядное свечение сыворотки крови больных железодефицитной анемией с различными препаратами железа	59	Pesotskaya L. A., Pisarevskaya O. V., Lakiza T. V., Nikonenko V. A., Oprjatnaya T. O. Gas-Discharge Glow of the Blood Serum of Patients with Iron Deficiency Anemia with Different Iron Medicines
Півоварова О. А. Ультраструктурна характеристика мукоциліарного бар'єру при експериментальній гіперглікемії	65	Pivovarova O. A. Ultrastructural Characteristics of the Mucociliary Barrier in Experimental Hyperglycemia
Хвісюк О. М., Павлов О. Д., Пастух В. В. Динаміка лабораторних показників крові у щурів після підшкірної імплантації композиту на основі полілактиду, гідроксиапатиту і трикальційфосфату	71	Khvisyuk O. M., Pavlov O. D., Pastukh V. V. Dynamics of Laboratory Blood Indices in Rats after Hypodermic Implantation of a Composite Based on Polylactide, Hydroxyapatite and Tricalcium Phosphate
Хмара Т. В., Ризничук М. О., Сикирицька Т. Б., Мойсюк В. Д., Стефак Я. П., Федірчик П. О. Фетальна мікроскопічна анатомія сім'яних пухирців	76	Khmara T. V., Ryznychuk M. O., Sykirytska T. B., Moisiuk V. D., Stefak Ya. P., Fedirchuk P. O. Fetal Microscopic Anatomy of Seminal Vesicles
Клінічна медицина		
Аксёнов Є. В., Гуменюк Б. М., Головенко В. Б. Віддалені клініко-ангіографічні результати реканалізації коронарних артерій малого діаметру у пацієнтів з ішемічною хворобою серця	80	Aksenov E. V., Gumeniuk B. M., Golovenko V. B. Long-term Clinical and Angiographic Results of Recanalization of Small Diameter Coronary Arteries in Patients with Ischemic Heart Disease
Бойко В. В., Лыхман В. Н., Ханько Е. В., Москаленко А. В. Особенности течения деструктивного панкреатита у пациентов с высоким индексом массы тела	85	Boiko V. V., Likhman V. N., Khanko E. V., Moskalenko A. V. Features of the Course of Destructive Pancreatitis in Patients with High Body Mass Index

Борисова І. С. Показники клінічних та лабораторних досліджень хворих з порушеннями імунітету на фоні онкогематологічної патології, що визначають несприятливий перебіг та летальний наслідок пневмонії	89	Borisova I. S. The Indicators of Clinical and Laboratory Studies of Patients with Impaired Immunity because of Oncohematological Pathology Determining the Severe Course and Fatal Outcome of Pneumonia
Вакалюк І. І., Вірстюк Н. Г. Вплив неалкогольної жирової хвороби печінки на стан тромбоцитарного гемостазу та ендотеліальної функції у хворих на стабільну ішемічну хворобу серця	99	Vakalyuk I. I., Virstyuk N. G. The Influence of Nonalcoholic Fatty Liver Disease on the Platelet Hemostasis and Endothelial Function State in Patients with Stable Coronary Heart Disease
Вовк В. А. Хірургічне лікування при синдромі Міріззі	105	Vovk V. A. Surgical Treatment of Mirizzi's Syndrome
Гук Н. А., Литвак С. О., Мумлев А. О., Никифорак З. М. Диференційна діагностика артеріальних аневризм головного мозку з гормонально неактивними аденомами гіпофіза та іншими патологічними процесами селярної ділянки при плануванні хірургічного лікування	109	Guk N. A., Litvak S. O., Mumlev A. O., Nikiforak Z. M. Differential Diagnosis of Arterial Brain Aneurysms with Hormonal Inactive Adenoma of the Pituitary Gland and other Pathological Processes of the Secular Area in Planning Surgical Treatment
Долженко М. О., Хижняк А. А., Волкова Ю. В. Ефективність застосування комбінації інфулгана з ревмоксикамом для післяопераційного знеболювання геронтологічних хворих з політравмою	117	Dolzhenko M. O., Khizhniyak A. A., Volkova Yu. V. Effectiveness of the Infugan with Reumoxicam Combination for Postoperative Analgesia in Gerontologic Patients with Polytrauma
Івченко Д. В., Мирошніков В. В. Оптимізація кісткової регенерації у пацієнтів з остеопоротичними компресійними переломами тіл грудних і поперекових хребців	123	Ivchenko D. V., Miroshnikov V. V. Optimization of Bone Regeneration in Patients with Osteoporotic Compression of Fractures of Vertebral Bodies of Thoracic and Lumbar Localization
Кадикова О. І. Гендерні особливості розподілу поліморфізмів генів ренін-ангіотензин-альдостеронової системи у хворих на ішемічну хворобу серця й ожиріння	130	Kadykova O. Gender Specific Distribution of Polymorphisms of Genes of Renin-Angiotensin-Aldosterone System in Patients with Coronary Artery Disease and Obesity
Кальбус О. І. Клініко-імунологічні співставлення у хворих на міастенію	135	Kalbus O. I. Clinical and Immunological Comparisons in Patients with Myasthenia Gravis
Ковальова О. С., Федотов В. П. Вплив табакокуріння на функціональний стан дихальної системи у хворих на псоріаз	139	Kovalova O. S., Fedotov V. P. Effect of Smoking on the Functional State of the Respiratory System in Patients with Psoriasis
Корнацький В. М., Михальчук В. М., Дяченко Л. О. Вплив факторів ризику на розвиток та перебіг розладів психосоматичного здоров'я населення на рівні первинної медичної допомоги	144	Kornatskii V. M., Mykhal'chuk V. M., Diachenko L. O. Influence of Risk Factors on the Development and Progress of Psychosomatic Health Disorders at the Level of First Primary Medical Care
Латогуз С. І., Латогуз Ю. І. Клинические и метаболические эффекты комбинированной противоаритмической терапии экстрасистолии у больных хронической ишемической болезнью с финоптином + альфа-токоферолом	151	Latoguz S. I., Latoguz J. I. Clinical and Metabolic Effects of Combined Anti-Arhythmic Therapy of Extrasystole in Patients with Chronic Ischemic Heart Disease by Phinoptin + Alpha-Tocopherol

Літус О. І., Деркач Н. В., Літус В. І. С-159Т поліморфізм гену CD14 та цитокиновий профіль при atopічному дерматиті у дорослих	156	Litus O. I., Derkach N. V., Litus V. I. C-159T Polymorphism of CD14 Gene and Cytokine Profile at Atopic Dermatitis in Adults
Мороз М. М., Лазоришинець В. В., Руденко А. В., Урсуленко В. І., Трембовецька О. М., Ювчик О. В. Особливості деформації стінок лівого шлуночка при тромбозі аневризми	164	Moroz M. M., Lazoryshinets V. V., Rudenko A. V., Ursulenko V. I., Trembovetskaya O. M., Juvchik O. V. Features of Deformation of Left Ventricular Walls at Thrombosis of Aneurism
Онищенко А. И., Наконечная О. А., Ткаченко А. С., Корниенко Е. М., Горбач Т. В., Бондаренко В. А., Посохов Е. А., Дорошенко А. О. Исследование мембран эритроцитов при хроническом полипозном риносинусите методом флуоресцентных зондов	169	Onishchenko A. I., Nakonechna O. A., Tkachenko A. S., Korniyenko Y. M., Gorbach T. V., Bondarenko V. A., Posokhov Y. O., Doroshenko A. O. Investigation of Erythrocyte Membranes in Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps by the Method of Fluorescent Probes
Павловський С. А. Особливості перебігу неалкогольної жирової хвороби печінки в пацієнтів молодого віку на тлі цукрового діабету типу 2	174	Pavlovskiy Sergii Peculiarities of the Clinic of Non-Alcoholic Fat Liver Disease in Patients of Young Age Associated with Type 2 Sugar Diabetes
Петюніна О. В. Частота алелей та генотипів поліморфних варіантів генів AT1R1 та CYP11B2 у хворих на STEMI з наявністю тривожно-депресивних станів	178	Petyunina O. V. Allele and Genotype Frequency of Polymorphic Variants of AT1R1 and CYP11b2 Genes in Patients with STEMI with the Presence of Anxiety and Depressive Conditions
Риженко Ю. В., Козуб М. І. Оптимізація методики лікування та реабілітації хворих з безпліддям, зумовленим запальними захворюваннями додатків матки	183	Ryzhenko Yu. V., Kozub M. I. Optimization of the Treatment and Rehabilitation Methods of Patients with Infertility caused by Inflammatory Uterus Diseases
Ріга О. О., Коновалова Н. М. Фізичний розвиток дітей раннього віку, народжених від матерів, які вживають алкоголь	190	Riga O. O., Konovalova N. M. Physical Development of Young Children Born by Alcohol Drinking Mothers
Циганенко І. В., Овчаренко Л. К. Особливості клінічної картини мікроциркуляторної стенокардії, стенокардії при патологічно звитих судинах та стенокардії Принцметала	194	Tsiganenko I. V., Ovcharenko L. K. Peculiarities of the Clinical Picture of Microvascular Angina, Angina Pectoris in Pathologically Entangled Vessels and Prinzmetal Angina
Шкорботун Я. В. Рентгенологічні особливості мукоперіосту альвеолярної бухти верхньощелепного синусу, як фактор ризику розвитку інтраопераційних ускладнень при субантральній аугментації кістки	199	Shkorbotun Ya. V. X-ray Features of the Mucoperiostole of the Alveolar Bay of the Maxillary Sinus, as a Risk Factor for Developing Intraoperative Complications in Subantral Bone Augmentation
Shushliapina O. V., Budreiko O. A., Shliakhova N. V. Features of C-Reactive Protein Production Dependence on the Presence of Thyreopathy in Children with Obesity	206	Шушляпіна О. В., Будрейко О. А., Шляхова Н. В. Особливості продукції С-реактивного протеїну в залежності від наявності тиреопатій у дітей, хворих на ожиріння
Медицина реабілітація		
Шаповалова Г. А., Бабова І. К., Бабов К. Д. Характеристика стану імунітету дітей у ремісії онкологічних захворювань після базисного антиканцерогенного лікування	211	Shapovalova G. A., Babova I. K., Babov K. D. Characteristics of the Children Immunity State in the period of Oncological Remission after Basic Anticarcinogenic Treatment

Моделювання в медицині		
Артемів А. В., Бурячковський Э. С. Старение: различие между смертью клеток и смертью организма с позиции математической модели	215	Artemov A. V., Buryachkovsky E. S. Age: Distinction between Death and Organism Cells from the Positions of the Mathematical Model
Стоматологія		
Науменко К. Є., Бєліков О. Б. Анкетування військовослужбовців Чернівецького прикордонного загону щодо рівня надання стоматологічної допомоги	221	Naumenko K., Belikov A. Questioning of the Military Personnel of the Chernivtsi Boundary Group Concerning the Level of Rendering the Dental Care
Удод А. А., Воронина А. С., Яковлева Н. Н., Рубайло В. В., Савинкова О. А. Распространенность и интенсивность кариеса зубов у детского населения города Краматорска	225	Udod O. A., Voronina H. S., Yakovleva N. M., Savynkova O. A. Spreading and Intensity of Dental Caries in the Children of Kramatorsk
Погляд на проблему		
Полянська О. С. Ризик раптової смерті у спортсменів: електрокардіографічні критерії	231	Polianska O. S. Risk Of Sudden Death In Athletes: Electrocardiographic Criteria
Огляд літератури		
Октисюк Ю. В. Профілактика карієсу зубів у дітей – запорука збереження стоматологічного здоров'я населення	235	Oktysiuk Yu. V. Prevention of Dental Caries in Children as a Fundamental Success of General Dental Health of the Population
Гуманитарні питання медицини і проблеми викладання у вищій школі		
Єхалов В. В., Самойленко А. В., Романюта І. А., Бараннік С. І. Клінічне та "кліпове" мислення у лікарів-інтернів	241	Ekhalov V. V., Samoilenko A. V., Romanyuta I. A., Barannik S. I. Clinical and "Clip-On" Thinking of Doctors-Interns
Хламанова Л. І., Ткаченко Ю. В., Северилова М. Д. Структурно-функціональна характеристика різних гістогематичних бар'єрів організму в нормі та при прояві патологічних змін, їх медичне значення та роль у формуванні клінічного мислення студентів молодших курсів	245	Khlamanova L. I., Tkachenko Yu. V., Severylova M. D. Structural and Functional Characteristics of Different Histohematological Barriers of the Organism in Norm and during the Pathological Changes, their Medical Significance and Role in Forming Clinical Thinking of Junior Students
Біологічні науки		
Дубовик О. С., Мішина М. М., Коробов А. М. Комбінована дія оптичного випромінювання синього й червоного спектрів та антисептичних препаратів на здатність до формування біоплівки ізолятами <i>Proteus mirabilis</i>	253	Dubovik O. S., Mishina M. M., Korobov A. M. Combined Effect of Optical Radiation of the Blue and Red Spectra and Antiseptic Drugs on the Ability to Form Biofilm of <i>Proteus mirabilis</i> Isolates
Земляний О. А. Вплив свинцю на деякі показники екскреції лабораторних шурів в умовах експерименту	258	Zemlianoy O. A. Lead Effects on Some Excretion Indicators of Laboratory Rats under Experimental Conditions
Пилипенко Н. О., Вовк К. В., Ніколенко Є. Я. Особливості порушень природженого імунітету при професійних бронхолегеневих процесах	264	Pylypenko N. O., Vovk K. V., Nikolenko E. Y. Deviation Features of Innate Immunity in Occupational Bronchopulmonary Processes

DOI: 10.26693/jmbs03.01.008

УДК 616–001:616.15+613.81

Бабкіна О. П.¹, Коробко І. С.², Матюхін Д. О.²

ДИНАМІКА ЗМІН ТЕМПЕРАТУРНИХ ПОКАЗНИКІВ НИРОК В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД ДАВНОСТІ ТРАВМИ ТА ЧАСУ СМЕРТІ

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

²ДЗ «Луганський державний медичний університет», Рубіжне, Україна

hpbsme@gmail.com

У результаті проведених досліджень виявлена можливість встановлення давності ушкоджень нирок при механічній травмі за динамікою змін її температурних показників протягом перших 24 годин після травми.

Метою дослідження стала перевірка тканин нирок чоловіків і жінок, починаючи з 20 до 60 років, що загинули та підлягали розтину в танатологічному відділі бюро судово-медичної експертизи м. Луганська протягом 2008–2013 років. При проведенні досліджень була вивчена температура нирок через 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20 та 24 години після розтинів. Температура навколишнього середовища в морзі під час досліджень складала 18 °С. Для вирішення питання давності виникнення ушкодження нирок був використаний сучасний метод інфрачервоної термометрії. Дослідження проводили за допомогою тепловізора Thermo Tracer моделі ТН 9100 PMVI-WL, яка представляє собою безконтактні високочутливі інфрачервоні камери.

Таким чином в результаті проведеного дослідження було виявлено, що в травмованих та інтактних тканинах нирок у осіб, загиблих від травм, спостерігається постійна динаміка зниження температурних показників, яка може бути використана в якості одного з критеріїв при встановленні давності настання травми. Більш високі кількісні температурні показники спостерігаються безпосередньо в області травмування в порівнянні з нетравмованими тканинами нирок і складають різницю в середньому на 2–3 °С ($\pm 0,28$).

Ключові слова: травма, давність, нирки, температурні показники.

Вступ. Дослідження стосовно ушкодження нирок в лікарській практиці зустрічаються досить часто, і представляють науково-практичну цінність як для клініцистів, так і для судових медиків. Рядом авторів встановлено, що ушкодження нирок серед травми паренхіматозних органів черевної порожнини зустрічаються від 6 до 18% випадків [1–4]. За даними деяких авторів, при падінні з висоти нирки травмуються в 28,8% від всіх випадків з ушкодженнями органів живота. За іншими - ушкодження нирок у осіб зі закритою травмою живота спостерігалися в 6,1% випадків, при цьому 60% випадків травма нирок поєднувалася з ушкодженнями інших органів живота [5].

Мета дослідження. Вивчення динаміки змін температурних показників травмованих тканин нирок при різноманітних видах механічних травм в залежності від давності заподіяння ушкоджень та часу смерті.

Матеріал і методи дослідження Матеріалом дослідження на сьогоднішній час є тканини нирок 36 осіб чоловічої та жіночої статі, віком від 20 до 60 років, що загинули при відомому часі травми і давності настання смерті, при наявності та відсутності алкоголю в крові, та підлягали розтину в танатологічному відділі бюро судово-медичної експертизи м. Луганська протягом 2008–2013 років. При проведенні досліджень була вивчена температура нирок через 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20 та 24 години після розтинів. Температура навколишнього середовища в морзі під час досліджень складала 18 °С. Для вирішення питання давності виникнення ушкодження нирок був використаний сучасний метод інфрачервоної термометрії. Дослідження

проводили за допомогою тепловізора Thermo Tracer моделі TH 9100 PMVI-WL, яка представляє собою безконтактні високочутливі інфрачервоні камери.

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.

При проведенні термометрії нирок, обов'язково слід враховувати, що розташування нирок з вираженою мережею кровоносних судин створює можливість для утворення великих крововиливів в них і порушення цілості тканин при травмі, а також, що права нирка захищена більше, в порівнянні з лівою; у жінок нирки розташовані нижче, ніж у чоловіків. За нашими даними, при встановленні травми

нирок допомагає добре зібраний анамнез, знання механізму травми, лабораторні дослідження крові та сечі (визначення збільшення в крові вмісту трипсину, амілази, ліпази, тощо), проведення лапароскопії черевної порожнини та заочеревинного простору, УЗД внутрішніх органів черевної порожнини.

Аналіз отриманих термограм нирок довів, що температурні показники в області травмованих тканин нирок та інтактних частин поступово знижуються з подовженням часу після травми, та мають певну закономірність зниження. Поступове зменшення температурних показників відображено на **рисунках 1–4**.

Після статистичної обробки отриманих температурних показників нирок зі зони ушкоджень та розташованих поряд неушкоджених тканин, з обов'язковим урахуванням температурних показників зовнішніх шкірних покривів, ми встановили, що

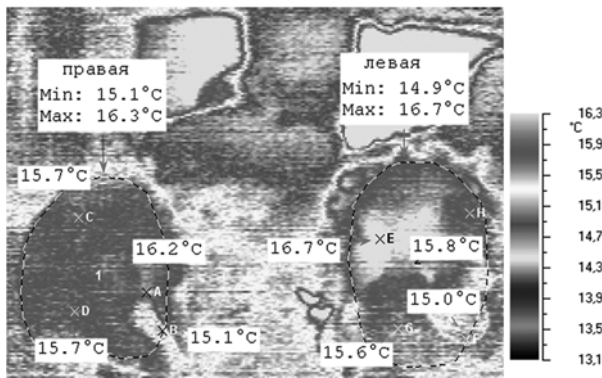


Рис. 1. Температурні показники тканин нирок через 5 хвилин після розтину

Примітки: Е – ділянка ушкодження лівої нирки. А, В, С, D, H – ділянки нетравмованих тканин правої та лівої нирок.

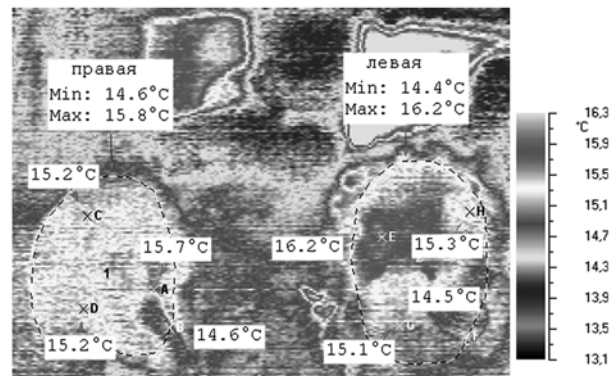


Рис. 2. Температурні показники тканин нирок через 1 годину після розтину

Примітки: Е – ділянка ушкодження лівої нирки. А, В, С, D, H – ділянки нетравмованих тканин правої та лівої нирок.

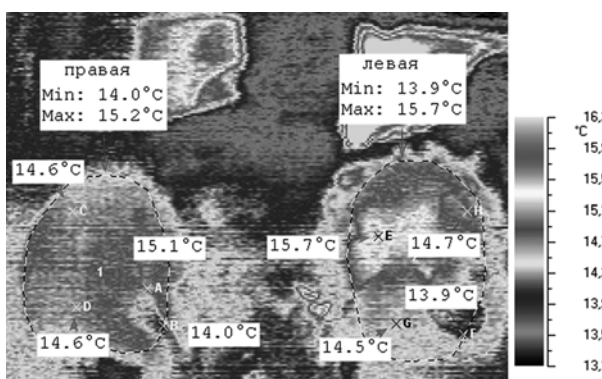


Рис. 3. Температурні показники тканин нирок через 12 годин після розтину

Примітки: Е – ділянка ушкодження лівої нирки. А, В, С, D, H – ділянки нетравмованих тканин правої та лівої нирок.

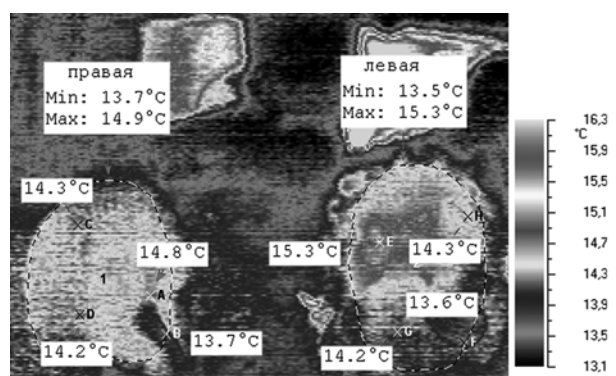


Рис. 4. Температурні показники тканин нирок через 24 години після розтину

Примітки: Е – ділянка ушкодження лівої нирки. А, В, С, D, H – ділянки нетравмованих тканин правої та лівої нирок.

Таблиця 1 – Динаміка змін середніх значень температури правої нирки в залежності від статі та температури зовнішнього середовища, $M \pm m$ (95% ДІ)

Терміни дослідження після розтину	Негативна температура		Рівень відмінності	Позитивна температура		Рівень відмінності
	Чоловіча стать, n=76	Жіноча стать, n=32		Чоловіча стать, n=80	Жіноча стать, n=68	
5 хвилин	18,31±0,27 (17,77 – 18,84)	17,31±0,42 (16,44 – 18,17)	0,10	17,83±0,20 (17,44 – 18,21)	15,93±0,15 (15,63 – 16,22)	<0,0001
1 годину	17,87±0,28 (17,31 – 18,44)	16,94±0,43 (16,06 – 17,82)	0,21	17,43±0,20 (17,02 – 17,83)	15,41±0,15 (15,10 – 15,71)	<0,0001
2 години	17,73±0,28 (17,17 – 18,29)	16,69±0,44 (15,79 – 17,59)	0,08	17,19±0,20 (16,79 – 17,58)	15,29±0,16 (14,98 – 15,60)	<0,0001
4 години	17,49±0,28 (16,92 – 18,05)	16,43±0,45 (15,51 – 17,35)	0,09	16,94±0,20 (16,54 – 17,33)	15,08±0,16 (14,76 – 15,39)	<0,0001
6 годин	17,29±0,29 (16,72 – 17,86)	16,21±0,45 (15,28 – 17,13)	0,056	16,73±0,20 (16,33 – 17,13)	14,90±0,16 (14,58 – 15,21)	<0,0001
10 годин	17,02±0,29 (16,45 – 17,59)	15,95±0,45 (15,02 – 16,88)	0,046	16,45±0,20 (16,06 – 16,85)	14,71±0,16 (14,40 – 15,03)	<0,0001
14 годин	16,94±0,30 (16,34 – 17,53)	15,84±0,48 (14,86 – 16,81)	0,06	16,24±0,20 (15,84 – 16,63)	14,59±0,17 (14,25 – 14,92)	<0,0001
16 годин	16,69±0,30 (16,09 – 17,30)	15,63±0,46 (14,68 – 16,57)	0,17	16,11±0,20 (15,70 – 16,51)	14,47±0,16 (14,15 – 14,79)	<0,0001
18 годин	16,60±0,29 (16,02 – 17,17)	15,51±0,46 (14,57 – 16,45)	0,027	15,95±0,20 (15,55 – 16,35)	14,38±0,16 (14,06 – 14,70)	<0,0001
20 годин	16,47±0,29 (15,90 – 17,03)	15,42±0,45 (14,49 – 16,34)	0,049	15,85±0,20 (15,46 – 16,25)	14,30±0,16 (13,98 – 14,62)	<0,0001
24 години	16,37±0,29 (15,80 – 16,93)	15,32±0,45 (14,39 – 16,24)	0,049	15,75±0,20 (15,36 – 16,15)	14,20±0,16 (13,88 – 14,52)	<0,0001

Таблиця 2 – Динаміка змін середніх значень температури лівої нирки в залежності від статі та температури зовнішнього середовища, $M \pm m$ (95% ДІ)

Терміни дослідження після розтину	Негативна температура		Рівень відмінності	Позитивна температура		Рівень відмінності
	Чоловіча стать, n=76	Жіноча стать, n=32		Чоловіча стать, n=80	Жіноча стать, n=68	
5 хвилин	18,30±0,25 (17,80 – 18,80)	17,11±0,46 (16,17 – 18,06)	0,001	17,90±0,18 (17,53 – 18,26)	15,74±0,14 (15,47 – 16,01)	<0,0001
1 годину	17,89±0,26 (17,37 – 18,42)	16,75±0,47 (15,79 – 17,71)	0,002	17,35±0,19 (16,97 – 17,72)	15,37±0,14 (15,09 – 15,65)	<0,0001
2 години	17,73±0,26 (17,20 – 18,25)	16,49±0,48 (15,52 – 17,47)	0,001	17,09±0,19 (16,71 – 17,46)	15,20±0,14 (14,91 – 15,48)	<0,0001
4 години	17,49±0,27 (16,96 – 18,02)	16,22±0,49 (15,23 – 17,21)	0,002	16,80±0,19 (16,43 – 17,17)	14,96±0,14 (14,68 – 15,25)	<0,0001
6 годин	17,28±0,27 (16,75 – 17,81)	16,00±0,49 (15,00 – 17,00)	0,002	16,61±0,19 (16,23 – 16,98)	14,79±0,14 (14,51 – 15,08)	<0,0001
10 годин	17,01±0,27 (16,47 – 17,54)	15,75±0,49 (14,75 – 16,75)	0,004	16,34±0,18 (15,97 – 16,70)	14,62±0,14 (14,33 – 14,91)	<0,0001
14 годин	16,85±0,27 (16,32 – 17,38)	15,54±0,49 (14,55 – 16,54)	0,002	16,16±0,19 (15,79 – 16,54)	14,49±0,15 (14,19 – 14,78)	<0,0001
16 годин	16,70±0,28 (16,15 – 17,25)	15,44±0,50 (14,42 – 16,46)	0,002	15,97±0,19 (15,59 – 16,35)	14,36±0,15 (14,06 – 14,65)	<0,0001
18 годин	16,59±0,27 (16,05 – 17,13)	15,31±0,49 (14,30 – 16,32)	0,003	15,83±0,19 (15,46 – 16,20)	14,28±0,15 (13,98 – 14,58)	<0,0001
20 годин	16,47±0,27 (15,93 – 17,00)	15,23±0,49 (14,23 – 16,22)	0,003	15,73±0,19 (15,36 – 16,10)	14,20±0,15 (13,91 – 14,49)	<0,0001
24 години	16,37±0,27 (15,83 – 16,90)	15,12±0,49 (14,13 – 16,12)	0,001	15,62±0,19 (15,25 – 15,99)	14,10±0,15 (13,81 – 14,39)	<0,0001

існує істотно статично значуща динаміка зниження температурних показників правої та лівої нирок як у чоловіків, так і жінок, в залежності від температури навколишнього середовища в момент смерті та товщини підшкірної клітковини. Виявлена вищеозначена статистично значуща динаміка дозволила розробити математичні моделі для максимального точного встановлення давності настання смерті за змінами температурних показників лівої та правої нирок із урахуванням зовнішніх та внутрішніх чинників, таких як температури навколишнього середовища та біологічних особливостей організму загинувших. В проведеному нами дослідженні, було встановлено, що такий чинник як стать, на температурні показники обох нирок істотно не впливає.

Динаміка змін температурних показників нирок в залежності від статі та температури зовнішнього середовища в момент смерті наведена в **таблицях 1 та 2** і на **рисунках 5 та 6**.

При цьому, в області травмування протягом всього періоду після розтину загинувших осіб (24 години дослідження), спостерігали більш високі кількісні температурні показники в порівнянні з нетравмованими тканинами нирок, в середньому, на 2–3 °C ($\pm 0,28$). Враховувати ту особливість, що права

нирка захищена більше, в порівнянні з лівою та менш уразлива при стисненні тіла, не супроводжується зсувом при дії предметів, що травмують, її температурні показники при дослідженні знижуються більш поступово в порівнянні з лівою ниркою та нижчі, в середньому, на 1,5–2 °C ($\pm 0,14$) (**рис. 7**).

Висновки та перспективи подальших досліджень. Таким чином в результаті проведеного дослідження нами було виявлено, по-перше, що в травмованих та інтактних тканинах нирок у осіб, загинувших від травм спостерігається постійна динаміка зниження температурних показників, яка може бути використана в якості одного з критеріїв при встановленні давності настання травми; по-друге, що більш високі кількісні температурні показники спостерігаються безпосередньо в області травмування в порівнянні з нетравмованими тканинами нирок і складають різницю в середньому на 2–3 °C ($\pm 0,28$). Однак, слід пам'ятати, що на швидкість охолодження трупа також впливають різні чинники: температура навколишнього середовища, вологість, наявність одягу, тривалість агонального періоду, тощо. Все це необхідно враховувати при оцінці давності настання смерті та давності виникнення ушкоджень за температурними показниками внутрішніх органів, зокрема нирок.

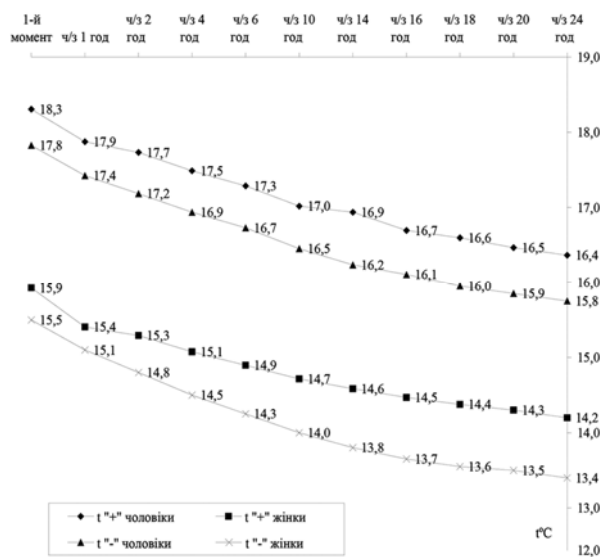


Рис. 5. Динаміка змін температурних показників правої нирки в залежності від статі та температури зовнішнього середовища в момент смерті

Примітки: t'+ чол – температурні показники тканин правої нирки чоловіків при позитивній температурі зовнішнього середовища; t'- чол – температурні показники тканин правої нирки чоловіків при негативній температурі зовнішнього середовища; t'+ жін – температурні показники тканин правої нирки жінок при позитивній температурі зовнішнього середовища; t'- жін – температурні показники тканин правої нирки жінок при негативній температурі зовнішнього середовища.

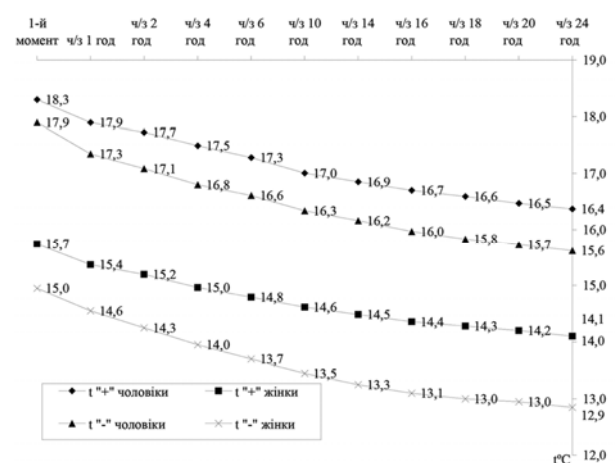


Рис. 6. Динаміка змін температурних показників лівої нирки в залежності від статі та температури зовнішнього середовища в момент смерті

Примітки: t'+ чол – температурні показники тканин лівої нирки чоловіків при позитивній температурі зовнішнього середовища; t'- чол – температурні показники тканин лівої нирки чоловіків при негативній температурі зовнішнього середовища; t'+ жін – температурні показники тканин лівої нирки жінок при позитивній температурі зовнішнього середовища; t'- жін – температурні показники тканин лівої нирки жінок при негативній температурі зовнішнього середовища.

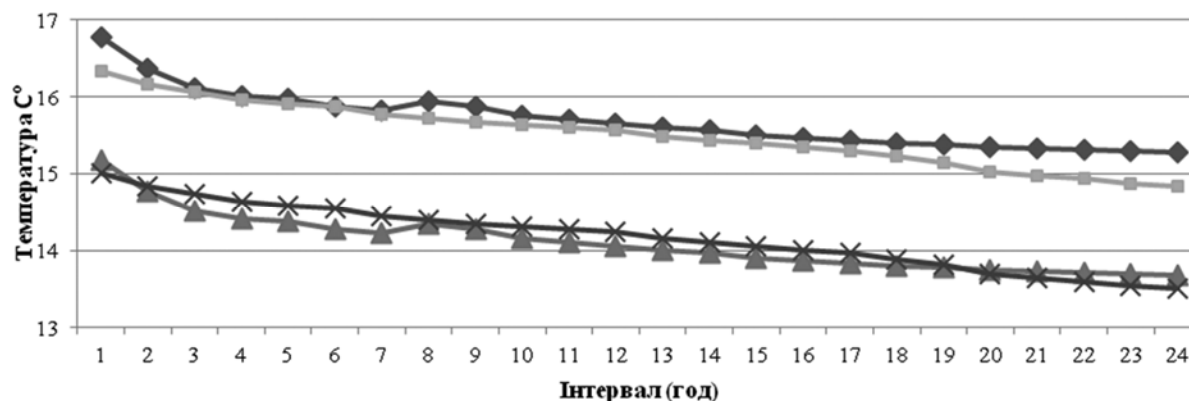


Рис. 7. Порівняльна характеристика змін травмованих та нетравмованих тканин лівої та правої нирки після розтину:

— ромб — тах показники змін температури травмованих тканин лівої нирки; — квадрат — міп показники змін температури травмованих тканин лівої нирки; — трикутник — тах показники змін температури травмованих тканин правої нирки; — хрестик — міп показники змін температури травмованих тканин правої нирки

References

- Boyko VV, Zamyatin PN, Kononenko NG, i dr. *Politравma. Rukovodstvo dlya vrachey*. V 2-kh t. T 2. 2-e izd, pererab i dop. Kh: Faktor, 2011. 688 s. [Russian].
- Savelev VS. *Rukovodstvo po neotlozhnoy khirurgii organov bryushnoy polosti*. M: Triada, Kh, 2005. 237 s. [Russian].
- Babkina OP. Zastosuvannya metodu infrachervonoj termometriyi dlya vyznachennya davnosti vynykennya ushkodzhenniy nyrok pry mekhanichnykh travmi. *Ukrainskyi zhurnal klinichnoi ta laboratornoi medytsyny*. 2011; 6 (4): 26-9. [Ukrainian].
- Kazaryan VM. Defekty okazannya medytsynskoy pomoshchy pry zakrytoy travme zhyvota. *Sudebno-medytsynskaya ekspertyza*. 2008; 4: 37-3. [Russian].
- Birmes P, Escande M, Gourdy P, Schmitt L. Biological factors of post-traumatic stress: neuroendocrine aspects. *Encephale*. 2000; 26 (6): 55-61. PMID: 11217539.

УДК 616–001:616.15+613.81

ДИНАМИКА ИЗМЕНЕНИЙ ТЕМПЕРАТУРНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПОЧЕК В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ДАВНОСТИ ПРИЧИНЕНИЯ ТРАВМЫ И ВРЕМЕНИ СМЕРТИ

Бабкина Е. П., Коробко И. С., Матюхин Д. А.

Резюме. В результате проведенных исследований изучена возможность установления давности повреждений почек при механической травме по динамике изменений ее температурных показателей в течение первых 24 часов после травмы.

Целью исследования стала проверка ткани почек мужчин и женщин, от 20 до 60 лет, которые погибли и подлежали вскрытию в танатологическом отделе бюро судебно-медицинской экспертизы г. Луганска в течение 2008–2013 годов. При проведении исследований была изучена температура почек через 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20 и 24 часа после вскрытия. Температура в морге во время исследований составляла 18 °C. Для решения вопроса давности повреждения почек был использован современный метод инфракрасной термометрии. Исследования проводили с помощью тепловизора Thermo Tracer модели TH 9100 PMVI-WL, которая представляет собой бесконтактные высокочувствительные инфракрасные камеры.

В результате проведенного исследования было определено, что в травмированных и интактных тканях почек у лиц, погибших от травм, наблюдается постоянная динамика снижения температурных показателей, которая может быть использована в качестве одного из критериев при установлении давности наступления травмы. Более высокие количественные температурные показатели наблюдаются непосредственно в области травмы по сравнению с нетравмированными тканями почек и составляют разницу в среднем на 2–3 °C (±0,28).

Ключевые слова: травма, давность, почки, температурные показатели.

UDC 616–001:616.15+613.81

The Dynamics of Changes in the Temperature Characteristics of the Kidneys Depending on the Duration of Injury and Time of Death**Babkina O. P., Korobko I. S., Matiukhin D. O.**

Abstract. The results of the conducted research prove the possibility of establishing a limitation of kidneys damage in mechanical trauma with the dynamics of change of its temperature during the first hours after injury.

The research examined the kidneys tissue of persons, male and female, ranging in age from 20 to 60 years, who died at the known time of injury and age of death in the presence and absence of alcohol in the blood and were subjects to autopsy in pathoanatomical Department of judicial-medical examination Bureau of Luhansk during 2008–2013. When conducting research we studied the pancreas via 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20 and 24 hours after the autopsy. The ambient temperature in the morgue during the research was 18 °C. To address the question of limiting the liver damage occurrence, we used a method of infrared thermometry by which we could measure the temperature of the area of damaged and undamaged tissues of kidneys in cases of injury at different stages taking into account the ambient temperature, body mass, gender, age of victims, the circumstances of the injury. We carried out the research with a thermal image Thermo, model TH 9100 PMVI-WL, which is a contactless high sensitivity infrared camera.

Results and discussion. In trauma the temperature readings of the tissues of internal organs, particularly the kidneys, differ from the corresponding numbers of healthy individuals. The results of our study of the temperature characteristics of injured and intact kidneys tissues by infrared thermometry showed that the temperature readings in the area of injured kidneys tissue and the intact parts gradually decrease with increasing time after injury. Thus, it is necessary to take into account temperature of external skin, thickness of subcutaneous tissue.

As a result of statistical processing of the obtained temperature characteristics of the kidneys from the damaged and the adjacent intact of its tissues, with the obligatory account of the temperature characteristics of the outer skin, we found that there is a statistically significant decrease in the temperature characteristics of the kidneys in men and women depending on the ambient temperature at the time of death, and the thickness of the subcutaneous tissue. There was discovered a slight difference of temperature of the kidneys depending on the sex and age of subjects. The temperature of pancreas tissue in each measurement zone in women, on average, was 0.5–1 °C ($\pm 0,18$) lower in comparison with men of approximately the same age. After the age of 55, regardless of gender, temperature readings in the dead persons, on average, decreased by 0.5–0.8 °C ($\pm 0,21$). Thus, in the field of injury throughout the study period after opening the dead man (24 hours), we observed higher temperature compared to not injured tissues of the kidneys, on average, 2–3 °C ($\pm 0,28$).

Conclusions. In the study we identified that in the injured and intact kidneys tissue from persons who died from injury, there was a constant decrease in temperature, which could be used as a criterion for establishing the prescription of injury onset. The higher quantitative temperature indicators are observed directly in the field of injury and made up the difference by 2–3 °C ($\pm 0,28$). It is established that such factors as gender did not significantly affect on the temperature of the kidneys.

Keywords: trauma, prescription, kidneys, temperature.

Стаття надійшла 24.11.2017 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs03.01.014

УДК 612.1:57.084.1-615.227.3-275.2

Бардер Е. Г.

ДИНАМІКА ГЕМАТОЛОГІЧНИХ ПОКАЗНИКІВ У ЩУРІВ ПІД ВПЛИВОМ ЦИТОТОКСИЧНОГО ПРЕПАРАТУ ОКСАЛІПЛАТИН ТА ЦИТОПРОТЕКТОРА «ЛІОЛІВ»

Харківська медична академія післядипломної освіти, Україна

elmirabarder@ukr.net

У статті проведено оцінку результатів гематологічного дослідження експериментальних щурів під час застосування оксаліплатину та ліоліву на різних термінах спостереження. Всього було досліджено кров 40 щурів. Щурам контрольних груп (2 групи по 5 щурів) вводили фізіологічний розчин, щурам I групи – оксаліплатин, II групи – спочатку ліолів, потім оксаліплатин, III групи – спочатку оксаліплатин, потім ліолів. Введення препаратів проводили 5 разів кожен 3 день експерименту. Тривалість експерименту – 21 доба. У першій групі тварин кількість тромбоцитів на 15 добу експерименту була знижена у 3,4 рази, у II групі – у 1,9 рази, у III групі – у 2 рази. Кількість лейкоцитів була зниженою у I та III групах тварин у 2,8 та 1,7 рази відповідно. Проте у II групі щурів кількість лейкоцитів залишалася незмінною порівняно з контрольною групою. На 21 добу експерименту кількість тромбоцитів була знижена у групах тварин наступним чином: в першій – у 2,5 рази, другій – у 1,5, в третій – у 1,9 рази порівняно з контрольною групою. Кількість лейкоцитів була знижена в I та III групах відповідно у 2,1 та 1,6 рази, решта гематологічних показників залишалася незмінною порівняно з контрольною групою тварин. Динаміка вмісту тромбоцитів у крові щурів вказує на збільшення їх кількості у крові щурів на 21 добу порівняно з 15 добою експерименту. Найнижчий вміст тромбоцитів на 21 добу експерименту спостерігався у першій групі тварин, найвищий – у другій групі тварин, і був збільшений у 1,12 рази порівняно з показником на 15 добу. Динаміку збільшення кількості лейкоцитів з 15 до 21 доби експерименту було встановлено у першій групі тварин, проте це збільшення не було суттєвим, оскільки показник не збільшився до рівня контрольної групи. У третій групі щурів кількість лейкоцитів в крові на 15 та 21 добу експерименту була нижче, ніж у контрольній групі. Найвищий вміст лейкоцитів серед дослідних груп щурів був у другій групі – їх кількість не відрізнялось від контрольної групи як на 15, так і на 21 добу експерименту. Динаміка вмісту тромбоцитів в крові тварин

вказує на збільшення їх кількості на 21 добу порівняно з 15 добою експерименту. Низький вміст тромбоцитів на 21 добу експерименту спостерігалися в I групі тварин, найвищий рівень – у II групі тварин, і були збільшені в 1,12 рази в порівнянні з показником на 15 добу. Таким чином, у щурів під час застосування цитостатичного препарату Оксаліплатину і гепатопротектору на ліпосомальній основі «Ліолів» в периферійній крові тварин першої і третьої груп спостерігаються зміни кількості лейкоцитів і тромбоцитів, що є реакцією організму тварин на введення цитостатику і, як наслідок, часто супроводжується пригніченням лейкоцито- і тромбоцитопоезу. У другій групі тварин, які отримували препарат «Ліолів» перед введенням цитостатику, кількість лейкоцитів у периферійній крові не знижувалась на 15 та 21 добу експерименту порівняно з контрольною групою.

Ключові слова: щури, експеримент, гематологія, лейкоцити, тромбоцити, оксаліплатин, ліолів

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота виконана у рамках наукової теми кафедри онкології та дитячої онкології Харківської медичної академії післядипломної освіти «Нанотехнології у хіміотерапії злоякісних пухлин у дорослих та дітей», № державної реєстрації 0113U000972.

Вступ. Відомо, що протипухлинна хіміотерапія викликає ряд побічних реакцій, пов'язаних з токсичною дією цитостатичних препаратів на клітини організму, що активно оновлюються. Практично всі протипухлинні препарати мають значну гематологічну токсичність [1]. Ця особливість протипухлинної терапії диктує необхідність пошуку нових режимів хіміотерапії в поєднанні з методами імунологічного та антитоксичного супроводу, що вимагає, в свою чергу, проведення досліджень з вивчення впливу комбінацій хіміопрепаратів як на саму пухлину, так і на нормальні тканини [2]. Важливе значення має вивчення впливу хіміопрепаратів на клітини крові, перш за все, для з'ясування

механізму терапевтичної дії використовуваних препаратів, а також для уточнення патогенезу формування токсичних реакцій, пошуку критеріїв ефективності лікування і для своєчасної розробки заходів профілактики розвитку побічних реакцій [3]. Разом з тим, останнім часом все частіше в онкології піднімається питання застосування ліпосомальних препаратів в схемах хіміотерапії, що дозволяє підвищувати ефективність лікування пухлинних захворювань [4, 5]. Тому можна вважати актуальним дослідження щодо впливу цитостатиків та ліпосомальних препаратів на гематологічні показники експериментальних тварин для подальшого застосування одержаних результатів в клінічній онкології.

Мета дослідження – визначити гематологічні показники у щурів в експерименті після застосування препаратів оксаліплатин та ліолів на різних термінах спостереження.

Об'єкт і методи дослідження. Дослідження проводились на базі кафедри онкології та дитячої онкології Харківської медичної академії післядипломної освіти, експериментально-біологічної клініки 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.). Дослідження було виконано на білих щурах (n = 40), стать – самиці, вік – 2,5–3 місяці, маса тіла – 220–250 г. Було сформовано три дослідних групи щурів (в кожній – по 10 тварин), контрольні групи – дві по 5 щурів. Щурам контрольних груп вводили фізіологічний розчин, щурам I групи – Оксаліплатин, II групи – спочатку Ліолів, потім

Оксаліплатин, III групи – спочатку Оксаліплатин, потім Ліолів. Введення щурам Оксаліплатину в дозі 2,5 мг/кг проводили внутрішньочеревно, Ліоліву – 0,3 мл на щура внутрішньовенно, фізіологічного розчину – по 0,3 мл внутрішньовенно. Введення препаратів проводили 5 разів кожен 3 день експерименту. Тривалість експерименту – 21 доба. Через 15 та 21 добу тварини було виведені з експерименту шляхом декапітації під наркозом, після чого було відібрано кров для дослідження. Всі дослідження у роботі виконано із дотриманням вимог «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших цілей» (Страсбург, 1986), а також Закону України «Про захист тварин від жорстокого поводження» (2006). Під час проведення гематологічних досліджень визначали кількість еритроцитів, лейкоцитів і тромбоцитів – у камері з сіткою Горяєва; гемоглобіну – гемігلوبінціанідним методом, лейкограму – у мазках, зафарбованих за Романовським – Гімзою [6]. Інтегральні показники лейкограми було розраховано за наступними формулами: лейкоцитарний індекс (ЛІ) = лімфоцити / сегментоядерні нейтрофіли; лейкоцитарний індекс інтоксикації (ЛІІ) = (паличкоядерні нейтрофіли + сегментоядерні нейтрофіли) / (лімфоцити + моноцити + еозинофіли) [7]. Статистичний аналіз даних був здійснений за допомогою програмних пакетів Microsoft Excel XP та Statsoft Statistica 6.0. Порівняння груп пацієнтів проводилося за параметричним критерієм Стюдента із визначенням середнього та його похибки ($M \pm m$) та непараметричним критерієм Вілкоксона із визначенням медіани (Me) та процентилів (%25 – %75), $p < 0,05$ [8].

Таблиця 1 – Гематологічні показники у щурів під час застосування оксаліплатину та ліоліву на 15 добу експерименту ($M \pm m$)

Гематологічні показники	Контрольна група, n=5	Дослідні групи		
		I група	II група	III група
Еритроцити, $\times 10^{12}/л$	4,42 $\pm$ 0,10	4,16 $\pm$ 0,30	4,12 $\pm$ 0,14	4,40 $\pm$ 0,08
Гемоглобін, г/л	142,2 $\pm$ 3,88	130,2 $\pm$ 12,34	128,0 $\pm$ 4,84	136,8 $\pm$ 3,83
Тромбоцити, $\times 10^9/л$	598,0 $\pm$ 46,84	176,0 $\pm$ 34,15**	322,0 $\pm$ 20,83**	296,0 $\pm$ 19,65**
Лейкоцити, $\times 10^9/л$	9,48 $\pm$ 0,78	3,34 $\pm$ 0,62**	8,18 $\pm$ 0,52	5,66 $\pm$ 0,43*
Еозинофіли, %	4,0 $\pm$ 0,66	8,0 $\pm$ 1,32	3,0 $\pm$ 0,74	6,0 $\pm$ 1,41
Нейтрофіли, %:	–	–	–	–
Юні	0	0	0	0
Паличкоядерні	5,0 $\pm$ 0,51	5,0 $\pm$ 0,66	5,0 $\pm$ 0,58	4,0 $\pm$ 3,37
Сегментоядерні	33,0 $\pm$ 2,06	35,0 $\pm$ 3,16	37,0 $\pm$ 4,97	34,0 $\pm$ 3,29
Лімфоцити, %	54,0 $\pm$ 1,57	48,0 $\pm$ 1,74	51,0 $\pm$ 4,30	52,0 $\pm$ 3,47
Моноцити, %	4,0 $\pm$ 0,93	4,0 $\pm$ 0,80	4,0 $\pm$ 0,49	4,0 $\pm$ 0,63
Лейкоцитарний індекс	1,67 $\pm$ 0,16	1,44 $\pm$ 0,18	1,58 $\pm$ 0,39	1,63 $\pm$ 0,28
Лейкоцитарний індекс інтоксикації	0,62 $\pm$ 0,04	0,68 $\pm$ 0,08	0,78 $\pm$ 0,15	0,64 $\pm$ 0,08

Примітки: * – $p \leq 0,05$; ** – $p \leq 0,01$ порівняно з контрольною групою.

Таблиця 2 – Гематологічні показники у щурів під час застосування оксаліплатину та ліоліу на 21 добу експерименту (M±m)

Гематологічні показники	Контрольна група, n=5	Дослідні групи		
		I група	II група	III група
Еритроцити, $\times 10^{12}/\text{л}$	4,40±0,03	4,40±0,08	4,36±0,23	4,30±0,14
Гемоглобін, г/л	140,2±2,13	141,0±3,73	143,6±8,64	138,0±4,16
Тромбоцити, $\times 10^9/\text{л}$	555,0±17,18	226,0±9,27***	378,0±13,56**	288,0±3,74***
Лейкоцити, $\times 10^9/\text{л}$	9,92±0,45	4,66±0,15***	8,76±0,32	6,28±0,35**
Еозинофіли, %	3,0±1,32	4,0±0,84	6,0±1,18	4,0±0,84
Нейтрофіли, %:	–	–	–	–
Юні	0	0	0	0
Паличкоядерні	3,0±0,49	3,0±0,55	4,0±0,60	4,0±0,25
Сегментоядерні	39,0±3,06	38,0±4,51	39,0±3,70	34,0±2,60
Лімфоцити, %	52,0±2,02	51,0±3,90	48,0±4,59	57,0±1,97
Моноцити, %	4,0±0,51	4,0±0,49	3,0±0,37	2,0±0,25
Лейкоцитарний індекс	1,37±0,18	1,44±0,23	1,34±0,31	1,77±0,22
Лейкоцитарний індекс інтоксикації	0,75±0,09	0,75±0,16	0,80±0,12	0,60±0,06

Примітки: * – $p \leq 0,05$; ** – $p \leq 0,01$; * – $p \leq 0,001$ порівняно з контрольною групою.

Результати досліджень та їх обговорення.

Під час аналізу результатів гематологічного дослідження було встановлено зміни вмісту кількості загальних лейкоцитів і тромбоцитів. Одержані дані у дослідних групах в різному ступені відрізнялися від контрольної групи. Кількість еритроцитів, вміст гемоглобіну та інтегральні показники лейкограми не відрізнялися у всіх групах тварин (**табл. 1**).

Таблиця 3 – Динаміка змін кількості тромбоцитів і лейкоцитів у крові щурів під час застосування оксаліплатину та ліоліу (Me, %25–%75, $p < 0,05$)

Групи тварин	14 доба	21 доба
Тромбоцити		
I група, n=5	210,0 * 95,0 – 240,0	230,0 * 205,0 – 245,0
II група, n=5	340,0 * 285,0 – 350,0	380,0 * $\diamond$ 350,0 – 405,0
III група, n=5	280,0 * 260,0 – 340,0	290,0 * 280,0 – 295,0
Контрольна група, n=5	598,0 505,0 – 690,0	550,0 525,0 – 587,5
Лейкоцити		
I група, n=5	4,00 * 2,10 – 4,25	4,80 * $\diamond$ 4,30 – 4,95
II група, n=5	8,50 7,00 – 9,20	8,90 8,05 – 9,40
III група, n=5	5,90 * 4,95 – 6,25	6,50 * 5,45 – 7,00
Контрольна група, n=5	9,90 8,05 – 10,7	9,60 9,15 – 10,85

Примітки: * – вірогідно за Віллкосоном порівняно з показником контрольної групи; $\diamond$ – вірогідно за Віллкосоном порівняно з показником на 15 добу.

У першій групі тварин, яким не застосовувати гепатопротекторний препарат, кількість тромбоцитів на 15 добу експерименту була знижена у 3,4 рази, у другій групі – у 1,9 рази, у третій – у 2 рази. Кількість лейкоцитів була зниженою у першій і третій групах тварин у 2,8 та 1,7 рази відповідно. Проте у другій групі щурів кількість лейкоцитів залишалася незмінною порівняно з контрольною групою.

На 21 добу експерименту кількість тромбоцитів була знижена у групах тварин наступним чином: в першій – у 2,5 рази, другій – у 1,5, в третій – у 1,9 рази порівняно з контрольною групою. Кількість лейкоцитів була знижена в першій та третій групах відповідно у 2,1 та 1,6 рази, решта гематологічних показників залишалася незмінною порівняно з контрольною групою тварин (**табл. 2**).

Динаміка вмісту тромбоцитів у крові щурів вказує на збільшення їх кількості у крові щурів на 21 добу порівняно з 15 добою експерименту. Найнижчий вміст тромбоцитів на 21 добу експерименту спостерігався у першій групі тварин, найвищий – у другій групі тварин, і був збільшений у 1,12 рази порівняно з показником на 15 добу (**табл. 3**).

Динаміку збільшення кількості лейкоцитів з 15 до 21 доби експерименту було встановлено у першій групі тварин, проте це збільшення не було суттєвим, оскільки показник не збільшився до рівня контрольної групи. У третій групі щурів кількість лейкоцитів в крові на 15 та 21 добу експерименту була нижче, ніж у контрольній групі. Найвищий вміст лейкоцитів серед дослідних груп щурів був у другій групі – їх кількість не відрізнялось від контрольної групи як на 15, так і на 21 добу експерименту.

Висновки

1. У щурів під час застосування цитостатичного препарату Оксалиплатину і гепатопротектору на ліпосомальній основі «Ліолів» в периферійній крові тварин першої і третьої груп спостерігаються зміни кількості лейкоцитів і тромбоцитів, що є реакцією організму тварин на введення цитостатику і, як наслідок, часто супроводжується пригніченням лейкоцито- і тромбоцитопоезу.
2. У другій групі тварин, які отримували в експерименті гепатопротекторний препарат на ліпосо-

мальній основі «Ліолів» перед введенням цитостатику, кількість лейкоцитів у периферійній крові не знижувалась на 15 та 21 добу експерименту порівняно з контрольною, на відміну від першої і третьої груп щурів.

Перспективи подальших досліджень у цьому напрямку. Планується розробка схеми лікування онкологічних пацієнтів з використанням гепатопротекторного препарату «Ліолів» для профілактики ускладнень хіміотерапії.

References

1. Kryachok IA, Sivak LA, Aleksik EM, i dr. Otsenka gematologicheskoy toksichnosti khimioterapii po skheme FACu bolnykh so zlokachestvennyimi opukholyami grudnoy zhelezy. *Klinicheskaya onkologiya*. 2012; 7 (3): 1–5. [Russian].
2. Khrychkova TYu, Goldberg VE, Zhdanov VV, i dr. Mekhanizmy gematologicheskoy toksichnosti tsisplatina i kselody v usloviyakh kombinirovannoy terapii bolnykh disseminirovannym rakom zheludka. *Byulleten SO RAMN*. 2005; 4 (118): 64–8. [Russian].
3. Nerodo GA, Levchenko NE, Guskova EA, Guskova NK. Strukturnye izmeneniya kletok krovi pod vliyaniem tsitostatikov u bolnykh s retsidivami i metastazami raka sheyki matki (in vitro). *Sibirskiy onkologicheskyy zhurnal*. 2007; 4 (24): 80–3. [Russian].
4. Shimizu T, Abu Lila AS, Nishio M, Doi Y, Ando H, Ukawa M, Ishima Y, Ishida T. Modulation of antitumor immunity contributes to the enhanced therapeutic efficacy of liposomal oxaliplatin in mouse model. *Cancer Sci*. 2017 Sep; 108 (9): 1864–9. PMID: 28643902. PMCID: PMC5581521. doi:10.1111/cas.13305.
5. Zhang B, Wang T, Yang S, Xiao Y, Song Y, Zhang N, Garg S. Development and evaluation of oxaliplatin and irinotecan co-loaded liposomes for enhanced colorectal cancer therapy. *J Control Release*. 2016 Sep 28; 238: 10–21. PMID: 27432750, doi:10.1016/j.jconrel.2016.07.022.
6. *Laboratorni metodi doslidzhen u biolohiyi, tvarinnitstvi ta veterinarniy meditsini: dovidnik*. Za red VV Vlizla. Lviv: SPOLOM, 2012. 764 S. [Ukrainian].
7. Leontyeva FS, Morozenko DV, Korzh IV, ta in. Intehralni pokazniki leykohrami v otsintsi imunnoho statusu khvorikh na osteoartroz velikikh suhlobov. *Problemi bezperervnoy medichnoy osviti ta nauki: naukovopraktichnyy zhurnal*. 2012; 4: 79–83. [Ukrainian].
8. Hlants S. *Mediko-biologicheskaya statistika*: Per s anhl. M: Praktika, 1998. 459 s. [Russian].

УДК 612.1:57.084.1-615.227.3-275.2

**ДИНАМИКА ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У КРЫС
ПОД ВЛИЯНИЕМ ЦИТОТОКСИЧЕСКОГО ПРЕПАРАТА ОКСАЛИПЛАТИН
И ЦИТОПРОТЕКТОРА «ЛИОЛИВ»**

Бардер Э. Г.

Резюме. В статье проведена оценка результатов гематологического исследования экспериментальных крыс при применении цитостатического препарата оксалиплатин и цитопротекторного препарата «Ліолів» на разных сроках наблюдения. Всего в эксперименте было обследовано 40 крыс. Крысам контрольных групп вводили физиологический раствор, крысам I группы – оксалиплатин, II группы – сначала лиолив, затем оксалиплатин, III группы – сначала оксалиплатин, затем лиолив. Введение препаратов проводили 5 раз каждый 3-й день эксперимента. Продолжительность эксперимента – 21 сутки. В первой группе животных количество тромбоцитов на 15 сутки эксперимента было снижено в 3,4 раза, в II группе – в 1,9 раза, в III группе – в 2 раза. Количество лейкоцитов было пониженной в I и III группах животных в 2,8 и 1,7 раза соответственно. Однако в II группе крыс количество лейкоцитов оставалось неизменной по сравнению с контрольной группой. На 21 сутки эксперимента количество тромбоцитов было снижено в группах животных следующим образом: в первой – в 2,5 раза, второй – в 1,5, в третьей – в 1,9 раза по сравнению с контрольной группой. Количество лейкоцитов было снижено в I и III группах соответственно в 2,1 и 1,6 раза, остальные гематологические показатели оставались неизменными по сравнению с контрольной группой животных. Динамику увеличения количества лейкоцитов с 15 до 21 суток эксперимента было установлено в I группе животных, однако это увеличение не было существенным, поскольку показатель не увеличился до уровня контрольной группы. В III группе животных количество лейкоцитов в крови на 15-е и 21-е сутки эксперимента было ниже, чем в контрольной группе. Высокое содержание лейкоцитов среди опытных групп животных было во второй группе – их количество не отличалось от

контрольной группы как на 15-е сутки, так и на 21 сутки эксперимента. Динамика содержания тромбоцитов в крови животных указывает на увеличение их количества на 21-е сутки по сравнению с 15-ми сутками эксперимента. Низкое содержание тромбоцитов на 21 сутки эксперимента наблюдались в I группе животных, самый высокий уровень – во II группе животных, и были увеличены в 1,12 раза по сравнению с показателем на 15 сутки. Таким образом, в эксперименте при применении цитостатического препарата оксалиплатина и гепатопротектора на липосомальной основе «Лиолив» в периферической крови животных I и III групп наблюдаются изменения количества лейкоцитов и тромбоцитов, что является реакцией организма животных на введение цитостатиков и, как следствие, часто сопровождается угнетением лейкоцито- и тромбоцитопоеза. Во II группе животных, получавших препарат «Лиолив» перед введением цитостатиков, количество лейкоцитов в периферической крови не снижалась на 15-е и 21-е сутки эксперимента по сравнению с контрольной группой.

Ключевые слова: крысы, эксперимент, гематология, лейкоциты, тромбоциты, оксалиплатин, лиолив.

UDC 612.1: 57.084.1-615.227.3-275.2

Dynamics Of Hematological Parameters In Rats Under The Influence Of The Cytotoxic Preparation Oxaliplatin And Cytoprotector "Lioliv"

Barder E. G.

Abstract. The article evaluates the results of hematological research of experimental rats using oxaliplatin and lichen at different observation time periods.

Materials and methods. A total of 40 rats were examined. контрольных групп вводили физиологический раствор, крысам I группы – оксалиплатин, II группы – сначала лиолив, затем оксалиплатин, III группы – сначала оксалиплатин, затем лиолив. Rats of control groups (2 groups with 5 rats in each group) were injected saline, rats of the 1st group got "Oxaliplatin", the 2nd group rats were first drugged in with "Lioliv" then "Oxaliplatin", and the 3rd group III was first doped with :Oxaliplatin" then "Lioliv". The administration of the drugs was carried out five times every 3rd day of the experiment. The duration of the experiment was 21 days.

Results and Discussion. In the first group of animals, the number of platelets per 15 days of the experiment was reduced by 3.4 times, in the second group – by 1.9 times, in the third group – by 2 times. The number of leukocytes in animals was decreased in groups I and III by 2.8 and 1.7 times, respectively. However, in the second group of rats, the number of leukocytes remained unchanged compared with the control group. At 21 days of the experiment, the number of platelets was reduced in the groups of animals in the following way: in the first one – by 2.5 times, in the second – by 1.5, in the third – by 1.9 times compared with the control group. The number of leukocytes was reduced in the second and third groups in 2.1 and 1.6 times respectively. In the 1st the hematological parameters remained unchanged compared with animals of the control group. The dynamics of platelet counts in rat blood indicates an increase in their number after 21 days compared to 15 days of the experiment. The low platelet count for 21 days of the experiment was observed in the first group of animals, the highest rate was in the second group of animals, and was increased by 1.12 times as compared with the indicator for 15 days. The dynamics of the increase in the number of leukocytes from 15 to 21 days of the experiment was established in the first group of animals, but this increase was not significant, as the index did not increase to the control group. In the third group of rats, the number of leukocytes in the blood at 15 and 21 days of the experiment was lower than in the control group. The high content of leukocytes among the experimental groups of rats was in the second group – their number did not differ from the control group for both 15 and 21 days of the experiment. Dynamics of platelets in the blood of animals indicates an increase in their number on the 21st day compared with the 15th day of the experiment. A low platelet count on the 21st day of the experiment was observed in the 1st group of animals, the highest level in the 2nd group of rats, and was increased 1.12 times compared to the 15th day.

Conclusions. Thus, when using the cytostatic drug "Oxaliplatin" and the hepatoprotector on the liposomal basis "Lioliv" we observed changes in the number of leukocytes and platelets in the peripheral blood of rats in groups I and III. These changes were the reaction of rats' organisms to the administration of cytostatics accompanied, as a consequence, by leukocytosis and thrombocytopoiesis. In the second group of animals receiving "Lioliv" before cytostatic administration, the number of leukocytes in the peripheral blood did not decrease by 15 and 21 days of the experiment compared with the control group, in contrast to the groups I and III.

Keywords: rats, experiment, hematology, leukocytes, platelets, Oxaliplatin, Lioliv.

Стаття надійшла 27.11.2017 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs03.01.019

УДК 616.316.5:616.395-007:612.015.6=577.161.3

Білецький Д. П., Устянський О. О., Ткач Г. Ф.,
Максимова О. С., Муравський Д. В.

МОРФОЛОГІЧНІ ПЕРЕБУДОВИ ПРИВУШНОЇ СЛИННОЇ ЗАЛОЗИ ЩУРІВ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ ЗНЕВОДНЕННІ ОРГАНІЗМУ ТА ЗАСТОСУВАННІ ВІТАМІНУ Е

Сумський державний університет, Україна

denisbiletsky@ukr.net

Метою дослідження було визначення можливостей корекції структурних змін у привушній слинній залозі щурів старечого віку вітаміном Е, що виникли при зневодненні організму. Дослідження було проведено на 12 білих лабораторних щурах-самцях старечого віку. Щури експериментальної серії після моделювання тяжкого ступеня загального зневоднення отримували звичайну питну воду в повному обсязі впродовж 28 діб та щодня – олійний розчин вітаміну Е по 1 краплі. Виявлено, що після впливу тяжкого ступеня загального зневоднення на 28-й день корекції у привушній слинній залозі щурів старечого віку відбувається розростання сполучної тканини в міжацинарних прошарках, деформується більшість ацинусів, потовщується та спастично скорочується стінка артеріол, просвіт капілярів звужується. Збільшується кількість ліпідних включень, вакуоль та вторинних лізосом, дещо розширюються цистерни ендоплазматичного ретикулума та каналців комплексу Гольджі в цитоплазмі сероцитів, площа ацинусів зменшується на 11,23% ($p = 0,2925$), площа цитоплазми і ядер сероцитів – на 12,37% ($p = 0,0018$) та 8,55% ($p = 0,2607$), відповідно ядерно-цитоплазматичне співвідношення сероцитів збільшується на 4,28% ($p = 0,5831$).

Ключові слова: щури старечого віку, привушна слинна залоза, ультраструктура, морфометрія, вітамін Е.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота є складовою частиною науково-дослідної теми кафедри морфології Сумського державного університету «Закономірності вікових та конституціональних морфологічних перетворень внутрішніх органів і кісткової системи за умов впливу ендо- та екзогенних чинників і шляхи їх корекції» (№ держ. реєстрації 0113U001347), та фрагментом НДР МОН України «Морфофункціональний моніторинг стану органів і систем організму за умов порушення гомеостазу» (№ держ. реєстрації 0109U008714).

Вступ. Основою патогенезу багатьох захворювань шлунково-кишкового тракту, нирок, ендокринних органів є зневоднення організму. Не винятком є й органи ротової порожнини, що тісно взаємозв'язані з водно-сольовим обміном та забезпечують нормальну життєдіяльність організму [1].

Особи похилого віку особливо схильні до ризику розвитку дефіциту води незалежно від того, який стан здоров'я у них [2, 3]. У таких осіб є кілька факторів, що сприяють цьому. З віком нирки втрачають одну третину своїх нефронів, що значно знижує їх здатність реабсорбувати розчинені речовини та зберігати воду [4, 5]. М'язова маса також зазвичай зменшується, що призводить до зменшення загальної кількості води в організмі [6]. Зменшується чутливість осморецепторів, що пригнічує виникнення почуття спраги [7, 8, 9]. Тому навіть у здорових осіб похилого віку може розвиватися помірне зневоднення, яке вони не будуть компенсувати рідиною, на відміну від осіб молодого віку [10].

Ураховуючи загальну тенденцію старіння населення, зміну кліматичних умов, погіршення стану здоров'я осіб молодого віку, дисфункція слинних залоз може стати великою проблемою в майбутньому [11, 12, 13].

Таким чином, вивчення морфологічної перебудови привушної слинної залози щурів старечого віку при експериментальному зневодненні організму та за умов його фармакологічної корекції сприятиме одержанню нових знань для профілактики й лікування захворювань слинних залоз в осіб похилого віку.

Мета дослідження. Визначення можливостей корекції структурних змін у привушній слинній залозі щурів старечого віку, що виникли при зневодненні організму вітаміном Е.

Матеріали та методи дослідження. Для дослідження було проведено 12 білих лабораторних щурів-самців старечого віку. Тварин поділили на експериментальну та контрольну серії (по 6 щурів відповідно). Щурів експериментальної серії після моделювання тяжкого ступеня загального зневоднення

за моделлю А. Д. Соболевої [14] переводили на загальний раціон, вони отримували звичайну питну воду в повному обсязі впродовж 28 діб та щодня їм вводили перорально олійний розчин вітаміну Е по 1 краплі. Розрахунок дози вітаміну Е для тварин проводили з урахуванням рекомендацій Р. С. та Ю. Р. Риболовлевих [15]. Щури групи контролю під час дослідження перебували на звичайному харчовому раціоні. Евтаназію тварин здійснювали шляхом передозування наркозу.

Експерименти виконані з додержанням вимог Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для дослідних та інших наукових цілей (Страсбург, 1986), та Закону України «Про захист тварин від жорстокого поводження» (2006, ст. 26).

Ультраскопічне дослідження проводили за стандартною схемою (Д. С. Саркисов, 1996; J. Kuo, 2007): шматочки розміром 1 мм³ вилучали та проводили фіксацію у 2,5% розчині глутарового альдегіду на 0,2 М какодилатному буфері з рН = 7,2. Потім препарати в цьому самому буфері постфіксували в 1% розчині OsO₄. Далі шматочки біопатів дегідрували за допомогою серії спиртів висхідної концентрації. Заливали матеріал у капсули з готовою сумішшю смол епону та аралдиту, і проводили полімеризування за температури 60 °С. Використовуючи ультрамікромом УМТП-6м (Україна), готували напівтонкі (1 мкм) та ультратонкі (40–60 нм) зрізи. Фарбування напівтонких зрізів проводили метиленовим синім. Контрастування здійснювали спочатку впродовж 15 хвилин у 2% розчині ураніацетату, а вже потім упродовж 30 хвилин – у розчині цитрату свинцю за Рейнольдсом. Усі вимі-

рювання ультраструктурних компонентів проводили із застосуванням електронної програми «SEO Image Lab 2.0» Проводили вивчення таких параметрів: площі ацинусів (ПА), площі ядра сероцитів (ПЯС), площі цитоплазми сероцитів (ПЦС), ядерно-цитоплазматичного співвідношення сероцитів (ЯЦС с).

Статистичне оброблення усіх одержаних даних проводили з використанням Excel пакета Microsoft Office. Обчислювали середню арифметичну (М), середнє квадратичне відхилення (σ), середню помилку середньої величини (m). Визначали достовірність різниці з урахуванням критерію Стюдента (t), вважаючи за достовірну ймовірність помилки менше ніж 5% (p ≤ 0,05).

Результати дослідження та їх обговорення.

Отже, після впливу тяжкого ступеня загального зневоднення на 28-й день корекції у привушній слинній залозі щурів старечого віку було виявлено розростання сполучної тканини у міжацинарних прошарках. Кінцеві відділи були різних розмірів. Здебільшого ацинуси були деформованими. Вони містили сероцити зменшених розмірів із просвітленою цитоплазмою та зруйнованими ядрами. Спостерігали артеріоли, стінка яких була потовщеною та спастично скороченою. Просвіт капілярів був звуженим, але добре візуалізувався (рис. 1).

На ультраскопічному рівні вивчення привушної слинної залози щурів після впливу тяжкого ступеня загального зневоднення на 28-й день фармакологічної корекції було виявлено сероцити, ядра яких мали видовжену форму, та розміщене вздовж ядерної мембрани скупчення гетерохроматину. Цитоплазма містила ліпідні включення, вакуолі різного

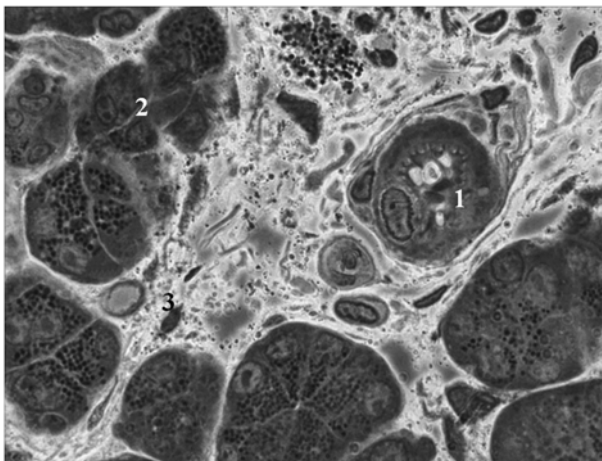


Рис. 1. Мікроструктура привушної слинної залози щура старечого віку після впливу тяжкого ступеня загального зневоднення і вживання вітаміну Е:

1 – артеріола; 2 – деформований ацинус; 3 – розростання сполучної тканини. Напівтонкий зріз, забарвлений метиленовим синім. 36. × 1 000

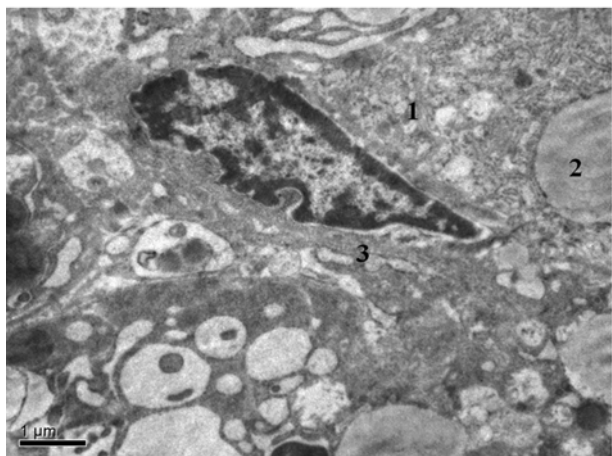


Рис. 2. Ультраструктура привушної слинної залози щура старечого віку після впливу тяжкого ступеня загального зневоднення і вживання вітаміну Е. Сероцит кінцевих відділів:

1 – везикули комплексу Гольджі; 2 – ліпідні включення; 3 – розширені цистерни ендоплазматичного ретикулула

розміру та велику кількість вторинних лізосом. Спостерігався розвинений гранулярний ендоплазматичний ретикулум із дещо розширеними цистернами. Комплекс Гольджі мав дилатовані каналці та збільшену кількість везикул (рис. 2).

Під час дослідження ультраморфометричних показників привушної слинної залози після впливу тяжкого ступеня загального зневоднення на 28-й день фармакологічної корекції було виявлено зменшення ПА на 11,23% ($p = 0,2925$), ПЦС і ПЯС – на 12,37% ($p = 0,0018$) та 8,55% ($p = 0,2607$), а ЯЦС сероцитів збільшилося на 4,28% ($p = 0,5831$) порівняно з контрольною групою (рис. 3).

Висновок. Отже, вживання вітаміну Е не призводить до повного відновлення морфологічних змін, що виникли у привушній слинній залозі у щурів старечого віку за впливу загального зневоднення на організм. Так, відбувається розростання сполучної тканини у міжацинарних перетинках, деформується більшість ацинусів, потовщуються та спастично скорочуються стінки артерійол, просвіт капілярів звужується, збільшується кількість ліпідних включень, вакуоль та вторинних лізосом, дещо розширюються цистерни ендоплазматичного ретикула та каналців комплексу Гольджі в цитоплазмі сероцитів, площа ацинусів зменшується на 11,23% ($p = 0,2925$), площа цитоплазми і ядер

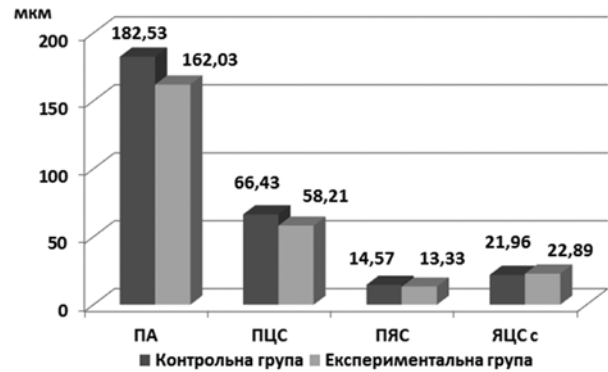


Рис. 3. Співвідношення ультраморфометричних показників привушної слинної залози щурів старечого віку контрольної та експериментальної серій після впливу тяжкого ступеня загального зневоднення і вживання вітаміну Е

сероцитів – на 12,37% ($p = 0,0018$) та 8,55% ($p = 0,2607$), відповідно ядерно-цитоплазматичне співвідношення сероцитів збільшується на 4,28% ($p = 0,5831$).

Перспективи подальших розробок. Планується вивчити можливості корекції структурних змін привушної слинної залози вітаміном Е, що виникли за несприятливого впливу зневоднення організму у щурів молодого віку.

References

- Kleiner SM. Water: an essential but overlooked nutrient. *J Am Diet Assoc.* 1999; 99: 200–6. PMID: 9972188. DOI: 10.1016/S0002-8223(99)00048-6.
- Shanthi JC, Begum M, Madan S. Dehydration in elderly: impact on cognition. *Diet and nutrition in dementia and cognitive decline.* 2015; 28: 307–15.
- Begum MN, Johnson CS. A review of the literature on dehydration in the institutionalized elderly. *Journal of Clinical Nutrition and Metabolism.* 2010; 5 (1): e47–e53. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.eclnm.2009.10.007>.
- Burggraf V, Stanley M. Nursing the elderly: a care-plan approach. *American Journal of Nursing.* 1989; 89: 1566. <https://doi.org/10.1097/00000446-198911000-00044>.
- Kositzke JA. A question of balance-dehydration in the elderly. *Journal of Gerontological Nursing.* 1990; 16 (5): 4–9. PMID: 2358648. DOI: 10.3928/0098-9134-19900501-04.
- Davis KM, Minaker KL. *Disorders of fluid balance: dehydration and hyponatremia. Principles of geriatric medicine and gerontology.* 3d ed. New York: McGraw Hill, 1994. 1182–90.
- Rolls BJ, Wood RJ, Rolls ET, Lind H, Lind W, Ledingham JG. Thirst following water deprivation in humans. *Am J Physiol Regulatory Integrative Comp Physiol.* 1980; 239 (5): 476–82. PMID: 7001928.
- Leaf A. Dehydration in elderly. *N Engl J Med.* 1984; 311: 791–2. PMID: 6472368. DOI: 10.1056/NEJM198409203111209.
- Lavizzo-Mourey RJ. Dehydration in the elderly: a short review. *Journal of the national medical association.* 1987; 79 (10): 1033–8. PMID: 2625510.
- Phillips PA, Rolls BJ, Ledingham JG, Forsling ML, Morton JJ, Crowe MJ, Wollner L. Reduced thirst after water deprivation in healthy elderly men. *N Engl J Med.* 1984; 311 (12): 753–9. PMID: 6472364. DOI: 10.1056/NEJM198409203111202.
- Ebi KL, Frumkin H, Hess JJ. Protecting and promoting population health in the context of climate and other global environmental changes. *Anthropocene.* 2017; 19: 1–12. <https://doi.org/10.1016/j.ancene.2017.07.001>.
- Global Health and Aging. World Health Organization. National Institute on Aging. *National Institutes of Health.* 2011; 11-7737: 1–32.
- Population ageing in Ukraine: some demographic, socioeconomic, and medicare issues.* United Nations Population Fund. State Statistics Committee of Ukraine. Institute of Gerontology AMS of Ukraine. 2005.

14. Soboleva AD. *Reaktsyya kletok y tkaney na obezvozhivanye*. Novosybyrsk: Nauka, 1975. 64 s. [Russian].
15. Rybolovlev YuR, Rybolovlev RS. Dozirovaniye veshchestv dlya mlekopitayushchikh po konstante biologicheskoy aktivnosti. *Doklady AN SSSR*. 1979; 247 (6): 1513–6. [Russian].

УДК 616.316.5:616.395-007:612.015.6=577.161.3

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ПЕРЕСТРОЙКИ ОКОЛОУШНОЙ СЛЮННОЙ ЖЕЛЕЗЫ КРЫС ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ОБЕЗВОЖИВАНИИ ОРГАНИЗМА И ПРИМЕНЕНИИ ВИТАМИНА Е

Билецкий Д. П., Устьянский О. А., Ткач Г. Ф., Максимова Е. С., Муравский Д. В.

Резюме. Целью исследования было определение возможностей коррекции структурных изменений в околоушной слюнной железе крыс старческого возраста витамином Е, возникших при обезвоживании организма. Исследование было проведено на 12 белых лабораторных крысах-самцах старческого возраста. Крысы экспериментальной серии после моделирования тяжелой степени общего обезвоживания получали питьевую воду в полном объеме в течение 28 дней и ежедневно – масляный раствор витамина Е по 1 капле. Обнаружено, что после воздействия тяжелой степени общего обезвоживания на двадцать восьмой день коррекции в околоушной слюнной железе крыс старческого возраста происходит разрастание соединительной ткани в межацинарных перегородках, деформируется большинство ацинусов, утолщается и спастически сокращается стенка артериол, просвет капилляров сужается. Увеличивается количество липидных включений, вакуоль и вторичных лизосом, несколько расширяются цистерны эндоплазматического ретикулума и канальцев комплекса Гольджи в цитоплазме сероцитов, площадь ацинусов уменьшается на 11,23% ($p = 0,2925$), площадь цитоплазмы и ядер сероцитов – на 12,37% ($p = 0,0018$) и 8,55% ($p = 0,2607$), ядерно-цитоплазматическое соотношение сероцитов увеличивается на 4,28% ($p = 0,5831$).

Ключевые слова: крысы старческого возраста, околоушная слюнная железа, ультраструктура, морфометрия, витамин Е.

UDC 616.316.5:616.395-007:612.015.6=577.161.3

Morphological Alterations of Parotid Salivary Gland in Rats during Experimental Dehydration of the Organism while Taking Vitamin E

Biletskyi D. P., Ustiansky O. O., Tkach G. F., Maksymova O. S., Muravskiy D. V.

Abstract. Based on the general tendency for the growth of population ageing, climate changes, health deterioration of young people, the salivary gland dysfunction can become a common problem in future. Thus, studying the morphological alterations of the parotid gland of old rats during experimental dehydration of the organism and under conditions of its pharmacological correction will promote the acquisition of new knowledge for the prevention and treatment of diseases of the salivary glands in the elderly people.

The purpose of the study was to determine the possibilities of correcting the structural changes in the parotid salivary gland of old rats with vitamin E, which arose during dehydration.

Materials and methods. The study was conducted on 12 white laboratory male rats of old age. The rats of the experimental series after the simulation of the severe degree of total dehydration received normal drinking water in full for 28 days and daily one drop of oilseed vitamin E solution. The ultrascopic examination was carried out according to the standard scheme (D. S. Sarkisov, 1996; J. Kuo, 2007).

Results and their discussion. It was found out that after the severe general dehydration on the 28th day of correction in the parotid salivary gland of elderly rats occurred the proliferation of connective tissue in the interstitial layers, most of the acini were deformed, the arterioles wall thickens and spastically decreases, the gap of capillaries was narrowed. The number of lipid inclusions, vacuoles and secondary lysosomes was increasing, the cisterns of the endoplasmic reticulum and tubules of the Golgi apparatus expand in the serous cells cytoplasm, the area of acini decreased by 11.23% ($p = 0.2925$), the area of cytoplasm and the serous cells nuclei – by 12.37% ($p = 0.0018$) and 8.55% ($p = 0.2607$) respectively, the nuclear-cytoplasmic ratio of serous cells increased by 4.28% ($p = 0.5831$).

Conclusion. Thus, the influence of vitamin E did not lead to the complete restoration of morphological changes that have arisen in the parotid gland in the rats of old age caused by the total dehydration of the body.

Keywords: old rats, parotid salivary gland, ultrastructure, morphometry, vitamin E.

Стаття надійшла 25.10.2017 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs03.01.023

УДК 340.6:616-003.265:303.449.5

Варуха К. В. Михайличенко Б. В.

ВМІСТ АРАХІДОНОВОЇ КИСЛОТИ В КРОВІ МЕНСТРУАЛЬНОГО ПОХОДЖЕННЯ ЖІНОК, ЯКІ МАЮТЬ ЗАПАЛЬНІ ЗАХВОРЮВАННЯ СТАТЕВИХ ОРГАНІВ

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

k.varukhasme@gmail.com

У статті наводиться інформація про діагностичні можливості виявлення арахідонової кислоти в крові менструального походження на речових доказах газохроматографічним методом. У судово-медичній практиці цей метод є абсолютно новим. Отримані результати дозволяють його рекомендувати для судово-медичних цілей, при розслідуваннях злочинів.

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

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Стаття є частиною дисертаційної роботи «Судово-медичне встановлення крові менструального походження», № державної реєстрації 0114U007149.

Вступ. При проведенні судово-медичних експертиз речових доказів все більш значущим стає використання сучасних лабораторних методів дослідження [4]. Тому правоохоронні органи, проводячи розслідування кримінальних справ, висувають високі вимоги до рівня виконання судово-медичних експертиз. Одним з важливих питань судової медицини при розслідуванні злочинів є визначення регіонального походження крові. Зокрема, в судово-медичній практиці вживається визначення менструального походження крові. Актуальність питання становить факт відсутності критеріїв, за допомогою яких можна об'єктивно і однозначно встановлювати регіональне походження крові, в тому числі і менструальної [1, 3].

Метою дослідження була розробка критеріїв для встановлення крові менструального походження з виявленням в ній статистично значущої кількості арахідонової кислоти.

Матеріали та методи дослідження. Об'єктами дослідження була висушена на марлі менструальна кров, взята у практично здорових жінок і жінок, які мають запальні захворювання статевих органів, у віці від 18 до 45 років з нормальним менструальним циклом. З метою виявлення крові

менструального походження ми з сухих об'єктів дослідження вирізали ділянки просякнуті менструальною кров'ю, розміром 1,5x1,5 см., які подрібнювали та переносили у пробірку з 5 мл. хлороформом-метаноловою сумішшю (у співвідношенні 2:1) і тримали 30 хвилин в холодильнику. Для кращого розподілу фаз додавали 1 мл. дистильованої води. Далі відбирають хлороформну нижню фазу піпеткою Пастера. Для повної реакції етап екстракції повторюють двічі. Об'єднані хлороформні екстракти концентрують випарюванням до об'єму однієї краплі під струменем газоподібного азоту при температурі 45 °C на водяній бані. Гідроліз та метилювання вищих жирних кислот ліпідів сироватки крові виконують: до сухого осаду ліпідів додають 5,0 мл 1% H₂SO₄ в метанолі і переносять розчин в склянку ампулу ємністю 10 мл. Після запаювання проводять гідроліз і метилювання в термостаті при t-85 °C протягом 20 хвилин. Екстракцію етильованих жирних кислот ліпідів проводять двічі гексан-ефірною сумішшю (у співвідношенні 1:1) в кількості 5,0 мл. Для розподілу фаз додають 1 мл дистильованої води. Відбирають верхню фазу піпеткою Пастера. Об'єднані екстракти упарюють до суха в потоці азоту при t-45 °C на водяній бані. Сухий осад розчиняють в 40,0–50,0 мкл чистого гексану і вводять у випарювач хроматографа в кількості 5,0 мкл. Після цього була застосована методика газохроматографічного визначення вищих жирних кислот ліпідів сироватки в біологічних рідинах [5].

Результати дослідження та їх обговорення. Відомо, що функцію міометрія стимулюють біологічно активні речовини – простагландини, які за ступенем синтезу і деградації регулюють менструальний цикл. Простагландини утворюються в організмі людини в результаті ферментації з деяких жирних кислот. Вони синтезуються всередині різних клітин і їх присутність можна виявити практично у всіх органах і тканинах організму. Синтез простагландинів відбувається з незамінних жирних кислот, в тому числі арахідонової кислоти. Тому нами було висунуто припущення, що менструальне

Таблиця 1 – Кількість арахідонової жирної ненасиченої кислоти в менструальній крові практично здорових жінок

Показник (одиниця вимірювання)	Менструальна кров практично здорових жінок	
	Жінки 18–29 років (молодий вік) n = 28	Жінки 30–45 років (зрілий вік) n = 23
Арахідонова жирна ненасичена кислота %	37,0±1,5 (36,5 – 37,8)	38,0±1,5 (37,8 – 39,2)

Примітки: Рівень значущості відмінностей: $P_{1-2} > 0,05$. Середнє значення = 37,75.

походження крові можливо встановлювати за кількісним вмістом арахідонової кислоти. Однак, для перевірки цієї гіпотези спочатку було необхідно перевірити, чи відрізняється взагалі зміст арахідонової кислоти в менструальній крові практично здорових жінок різних вікових груп.

Вміст арахідонової жирної ненасиченої кислоти в менструальній крові в групі здорових жінок різного репродуктивного віку склав від 37 до 38,45%. Причому, як видно з даних **таблиці 1**, зміст арахідонової жирної ненасиченої кислоти в менструальній крові в групі здорових жінок 18–29 років практично дорівнює рівню арахідонової жирної ненасиченої кислоти в групі досліджуваних жінок 30–45 років.

З наведених даних випливає, що: кількісний вміст арахідонової кислоти у здорових жінок різних вікових груп майже не відрізняється між собою.

На другому етапі роботи нам слід було встановити, чи не здійснює вплив запальний процес на кількість арахідонової кислоти у жінок з запальними захворюваннями статевих органів. Для реалізації поставленого завдання нами проведено визначення кількісного вмісту арахідонової кислоти в менструальній крові у жінок з запальними захворюваннями статевих органів.

При визначенні вмісту арахідонової жирної ненасиченої кислоти менструальній крові в групі досліджуваних жінок, що мають запальні захворювання статевих органів, було виявлено, що він в середньому становив від 6,3 до 9,1%. Причому, як

Таблиця 2 – Кількість арахідонової жирної ненасиченої кислоти в менструальній крові жінок, які мають запальні захворювання статевих органів

Показник (одиниця вимірювання)	Менструальна кров жінок, які мають запальні захворювання статевих органів	
	Жінки 18–29 років (молодий вік) n = 53	Жінки 30–45 років (зрілий вік) n = 56
Арахідонова жирна ненасичена кислота %	6,3 ± 1,0 (3,0 – 10,4)	9,1 ± 1,0 (7,6 – 10,6)

Примітки: Рівень значущості відмінностей: $P_{1-2} < 0,05$. Середнє значення = 7,73.

видно з даних **таблиці 2**, вміст арахідонової кислоти в менструальній крові в групі обстежених жінок 18–29 років (молодого віку), які мали запальні захворювання статевих органів, також статистично значимо відрізняється від показника арахідонової кислоти в групі обстежених жінок 30–45 років (зрілого віку) – практично в 1,5 рази.

Таким чином було виявлено, що: кількісний вміст арахідонової кислоти у жінок з запальними процесами статевих органів в різних вікових групах відрізняється між собою в менструальній крові.

При порівнянні вмісту арахідонової кислоти в менструальній крові у практично здорових жінок і тих, які мали запальні захворювання статевих органів, виявилось, що у хворих жінок цей показник був в 6 разів менше (**табл. 3**).

Отже, при визначенні у вилученому досліджуваному об'єкті зі слідами менструальної крові 36,5–39,2% арахідонової кислоти у практично здорових жінок і 3,0–10,6% арахідонової кислоти у жінок які мають запальні захворювання статевих органів, можна вважати, що досліджувана кров менструального походження.

Таким чином, за результатами проведеного дослідження нами отримані статистично значущі показники, які свідчать про можливість встановлення менструального походження крові за кількісним вмістом в ній арахідонової кислоти.

Таблиця 3 – Вміст арахідонової жирної ненасиченої кислоти в менструальній крові жінок, які мають запальні захворювання статевих органів і практично здорових жінок

Показник (одиниця вимірювання)	Менструальна кров жінок, які мають запальні захворювання статевих органів		Менструальна кров практично здорових жінок	
	Жінки 18–29 років (молодий вік) n = 53	Жінки 30–45 років (зрілий вік) n = 56	Жінки 18–29 років (молодий вік) n = 28	Жінки 30–45 років (зрілий вік) n = 23
Арахідонова жирна ненасичена кислота, %	6,3 ± 1,0 (3,0 – 10,4) Me = 6,35	9,1 ± 1,0 (7,6 – 10,6) Me = 9,12	37,0 ± 1,5 (36,5 – 37,8) Me = 37,8	38,0 ± 1,5 (37,8 – 39,2) Me = 38,45

Висновки. В результаті проведених досліджень при встановленні походження крові, зокрема менструальної, доведена можливість визначення менструального походження крові за кількісним вмістом в ній арахідонової кислоти, за рахунок змінення метаболізму арахідонової кислоти в бік синтезу простагландину F2A.

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

References

1. Gerasymenko O., Gerasymenko K. Forensic Medical Definition of the Blood Origin using Laboratory Methods. *UJMB*. 2017, 2 (5): 12–15. [Ukrainian]. <https://doi.org/10.26693/jmbs02.05.012>.
2. Gubsky YI. *Biological chemistry*. K: «Vinnitsa», 2009. 664 p. [Ukrainian]
3. Gurtovoy SV. Place of forensic biological examination in modern forensic medicine. *Problems of expertise in medicine*. 2009; 5 (13): 31-2. [Ukrainian].
4. Naumenko VG, Mityaeva NA. *Histological and cytological methods of investigation in forensic medicine*. M: «Medicina», 2002. p 226-96 [Ukrainian].
5. Pikas OB, Petrenko VI, Bryuzgina TC. Specificity of the fatty acid spectrum of lipids in plasma and erythrocytes of blood vessels on the case pneumonia and portional analysis. *Medical Science of Ukraine*. 2016; 12 (1-2): 24-8. [Ukrainian].

УДК 340.6:616-003.265:303.449.5

СОДЕРЖАНИЕ АРАХИДОНОВОЙ КИСЛОТЫ В КРОВИ МЕНСТРУАЛЬНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ ЖЕНЩИН, ИМЕЮЩИХ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ПОЛОВЫХ ОРГАНОВ

Варуха Е. В., Михайличенко Б. В.

Резюме. В статье приводится информация о диагностических возможностях выявления арахидоновой кислоты в крови менструального происхождения на вещественных доказательствах газохроматографическим методом. В судебно-медицинской практике этот метод является совершенно новым. Полученные результаты позволяют его рекомендовать для судебно-медицинских целей, при расследованиях преступлений.

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

UDC 340.6:616-003.265:303.449.5

The Content of Arachidonic Acid in Menstrual Blood of Women with Genital Inflammatory Diseases

Varukha E. V., Mykhailychenko B. V.

Abstract. The purpose of the study is to develop criteria for the establishment of blood menstrual origin with discovering the statistically significant amount of arachidonic acid in it.

Materials and methods. The objects of the study were dried on gauze menstrual blood taken from practically healthy women and women who have genital inflammatory diseases aged from 18 to 45 with a normal menstrual cycle. It is generally known that menstrual blood, mixed with the contents of the vagina, contains both the components of the vaginal epithelium and the epithelium of the mucous membrane.

Therefore, the presence of vaginal epithelium in blood is used to establish menstrual origin of blood. However, forensic medical practice shows that specific cells can be detected only in 50% of cases. In search of directions for the development of this problem, we drew attention primarily to biochemical studies, which are becoming increasingly used in forensic medicine, in particular on the biochemical properties of menstrual blood.

It is known that menstrual blood has a specific odor, which is due to the presence of trimethylamine in it. In the physiological mechanisms of menstrual bleeding, biologically active substances are involved, in particular those derivatives of arachidonic acid, such as prostaglandins. The possibility of their use in forensic medical practice has not been developed. Therefore, the use of characteristic biochemical parameters and properties of menstrual blood can be used to determine its regional origin. This question is one of the complex and insufficiently developed in forensic medicine.

The article provides information on the diagnostic capabilities of the detection of arachidonic acid in the blood of menstrual origin on physical evidence using the gas chromatography method. In forensic practice, this method is completely new. The obtained results allow it to be recommended for forensic purposes, particularly in investigation of crimes.

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

Стаття надійшла 23.10.2017 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs03.01.026

УДК 616.716.8:616.379-008.64-036.12-092.9

Германчук С. М.

ЗМІНИ В АЛЬВЕОЛЯРНОМУ ВІДРОСТКУ ПРИ ХРОНІЧНІЙ ФАЗІ МОДЕЛЬОВАНОГО ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ (ТЕРМІНОМ 2 МІСЯЦІ)

Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, Київ, Україна

Приватний вищий навчальний заклад «Київський медичний університет», Київ, Україна

dr.hermanchuk@kmu.edu.ua

У розвитку патологічних станів ротової порожнини важливу роль відіграють захворювання ендокринної системи, зокрема цукровий діабет. Діабет спричиняє порушення всіх видів обміну речовин і, як наслідок, поразка тканин пародонта. Висока частота уражень органів порожнини рота при цукровому діабеті обумовлена змінами мікросудинної системи, резорбцією кісткової тканини, зниженням місцевих імунних реакцій, що призводить до зниження витривалості пародонту. Метою нашого дослідження є дослідити патогенетичну залежність патології ендокринної системи зі морфологічними змінами в альвеолярному відростку і змінами в показниках кальцій фосфорного обміну. Порівняльний аналіз отриманих результатів морфобіохімічних показників сироватки крові щурів та змін кісткової тканини альвеолярного відростку, з'ясовано, що при хронічній стадії модельованого цукрового діабету змінюється кількісний склад лужної загальної та кісткової фосфатази, кальцію та фосфору. При дослідженні альвеолярного відростку в хронічній стадії модельованого цукрового діабету виявлені зміни, що свідчать про резорбцію кісткової тканини і прогресуванню патологічних змін в тканинах пародонта.

Ключові слова: цукровий діабет, пародонт, кістка.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Наукове дослідження проведено в рамках виконання фрагменту НДР кафедри ортопедичної стоматології НМАПО імені П. Л. Шупика – «Сучасні методи реабілітації стоматологічних хворих із застосуванням ортопедичних конструкцій» (№ держ. реєстрації 0117U002587), та кафедри ортопедичної стоматології та ортодонції ПВНЗ «Київський медичний університет» «Підвищення ефективності ортопедичного і ортодонтичного лікування хворих з дефектами зубів, зубних рядів, аномаліями та деформаціями зубощелепного апарату» (№ держ. реєстрації 0206U011147).

Вступ. Для визначення найбільш раціональної конструкції для ортопедичного стоматологічного лікування пацієнтів з ЦД актуальними є вивчення клінічних особливостей тканин порожнини рота за розвитку діабетичної пародонтопатії. Майже в 100% випадків у хворих на ЦД спостерігаються запальні захворювання пародонту різного ступеню тяжкості, які відрізняються вираженою клінічною картиною, агресивним перебігом, стійкістю до традиційних методів лікування і профілактики [1, 2, 3]. Стан гігієни порожнини рота у пацієнтів з ЦД в 2,5 рази гірший, ніж у здорових осіб. Для таких пацієнтів характерні подовжені строки загоєння ран після видалення зубів та виконання інших хірургічних втручань, особливо погіршуються процеси регенерації тканин [4, 5].

При наданні стоматологічної допомоги хворим на ЦД слід враховувати, що захворювання зубощелепного апарату можуть мати специфічний перебіг унаслідок метаболічних порушень і системної ангіопатії. Так, вважається, що діабетична пародонтопатія є наслідком ангіопатій, частота яких при ЦД досягає 68–91,3%. Судинна концепція хронічного пародонтиту сформульована ще в минулому столітті. Судинно-нервовий фактор (порушення васкуляризації та іннервації слизової оболонки ясен) створює основу патогенезу діабетичних пародонтопатій [6]. Пусковим моментом діабетичних мікроангіопатій є порушення вуглеводного обміну, а також порушення обміну глікозамінів, що визначають функціональну і структурну цілісність базальної мембрани судин [7].

Відомо, що гемомікроциркуляторне русло пародонту є активною зоною гемодинаміки організму, тому судини пародонту вражаються раніше і частіше, ніж судини інших органів [8, 9]. Виражені клінічні симптоми захворювань пародонту при ЦД, особливо в період декомпенсації захворювання, фахівці пояснюють порушеннями обмінних процесів і інтоксикацією організму, зміною судинної проникності, при яких переважно відбувається рух рідини і білків

в напрямку з крові в тканини. У пацієнтів з ЦД зменшується стійкість стінок капілярних судин ПР, інтенсивність змін при цьому залежить від давності захворювання, тобто, на думку більшості авторів, патологія пародонту при ЦД є локальним проявом діабетичної мікроангіопатії [10, 11]. Як відмічають Л. В. Балахонов та співавт. (2006), у СОПР при ЦД 1 і 2 типів розвиваються виражені зміни мікросудин і порушення гемодинаміки, значна дистрофія і атрофія епітеліоцитів за відсутності запально-клітинної інфільтрації або при її факультативному характері. Морфогенез патологічних змін представляється як первинна діабетична мікроангіопатія, що обумовлює метаболічні порушення з розвитком дистрофічних і атрофічних змін усіх структурних компонентів СОПР і розвитком діабетичної пародонтопатії, що є первинно дистрофічним процесом [12]. Базальний шар капілярів найчастіше потовщений і розшарується на окремі анастомозувальні смужки, по периферії його речовина без чітких меж перетворюється в пластівчастий матеріал, подібний плазмі крові. У просвіті більшості капілярів спостерігаються складж-феномен і гемолізовані еритроцити, а у просвіті венул – тромбоцитарно-фібринові обтуривальні мікротромби [13]. Таким чином, мікроангіопатії при ЦД призводять до посилення резорбтивних процесів у кістковій тканині, а потовщення базальної мембрани мікросудин утрудняє надходження мікроелементів та дифузію кисню у тканини пародонта, що на тлі існуючих метаболічних порушень ще більше пригнічує репаративні процеси у альвеолярній кістці та СО [14].

За висновками І. Є. Герасимюк та М. М. Якимець (2010), вже на ранніх стадіях експериментальної гіперглікемії на тлі порушення обмінних процесів у дрібних артеріях і артеріолах виникають реакції констрикторного типу, направлені на попередження гемодинамічного переважання гемомікроциркуляторного русла при реактивній артеріальній гіперперфузії, що підтверджується розширенням просвіту артерій більшого калібру [15]. У віддалені терміни зниження пропускної здатності артерій всіх калібрів за рахунок гіпертонусу с потовщенням м'язової оболонки і звуженням просвіту, а також гіперплазії гладком'язових клітин косо- і косоповерхової орієнтації з формуванням подушок Ебнера призводить до порушення кровопостачання з розвитком дистрофічних змін у тканинах пародонту, атрофії слизової оболонки, склерозу стінок судин. Наслідком структурної реорганізації судинних стінок можуть бути вогнищеві крововиливи, а також явища запального характеру як прояв зниження місцевого імунітету внаслідок порушення кровопостачання [15].

Мета роботи. Дослідити патогенетичну залежність патології ендокринної системи зі морфологіч-

ними змінами у альвеолярному відростку і змінами в показниках кальцій фосфорного обміну.

Матеріали і методи дослідження. Експеримент проводили на білих лабораторних щурах масою 160–180 г, яких утримували на стандартному раціоні за умов віварію. Тваринам дослідної групи, що налічувала 6 особин моделювали діабет. Для відтворення моделі діабету тваринам внутрішньочеревинно однократно вводили стрептозотцин у дозі 60 мг/кг маси тіла, розведений на 10ММ цитратному буфері (рН 4,5). Потім тварин витримували до розвитку діабету, контролювали рівень глюкози у крові за допомогою системи глюкометра OnCallPlus виробництва ACON Laboratories, Inc, USA. Щурі контрольної групи (6 тварин) утримували за стандартних умов. Тварин з дослідної та контрольної груп вилучили з експерименту через 60 днів після початку.

Матеріалом досліджень були нижні щелепи, які отримували під час забою тварин контрольної і дослідної груп. Досліджувані зразки тканин фіксували у нейтральному формаліні (рН 7,4) для зберігання максимального прижиттєвого стану 18 год. Після фіксації проводили декальцинацію у ЕДТА 17% рН 7,4. Після фіксації та декальцинації виготовляли парафінові зрізи 3–5 мкм завтовшки за методом Сант-Марі, депарафінізували за стандартною методикою з подальшим промиванням у PBS (рН 7,4). В подальшому фарбували гематоксилін-еозином.

При визначенні кількості остеоцитів та остеокластів, проводився підрахунок в п'яти полях зору одного зразка і вираховувалось середнє значення.

Дослідження сироватки крові щурів проводилось за стандартними методиками визначення кальцію, фосфору, загальної та кісткової лужної фосфатази.

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).

Статистична обробка проводилась у програмі «Статистика 8.0». Достовірність результатів оцінювалась за критерієм Стюдента.

Результати досліджень та їх обговорення. Результати світлооптичного дослідження кісткової тканини контрольної і дослідної групи щурів зображені на **рис. 1** та **рис. 2**.

На дослідних зразках фрагменти губчастої кістки з фіброзно-жировою тканиною у міжтрабекулярному просторі. Наявні помірно-виражені ознаки резорбтивних змін: явища остеокластичної резорбції («гаушипові» лакуни) по периферії трабекул;

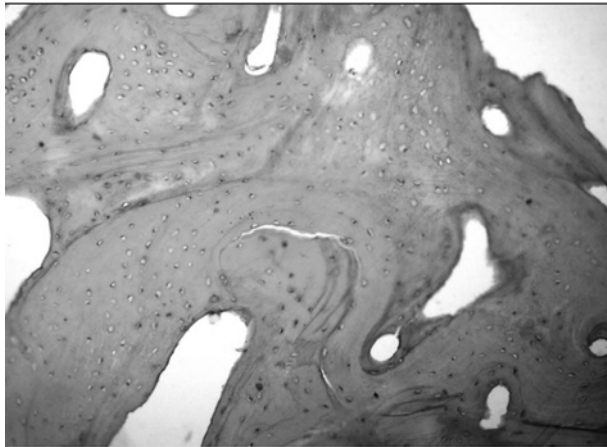


Рис. 1. Кісткова тканина контрольної групи тварин збільшення: об'єктив 10 камера 5 МП

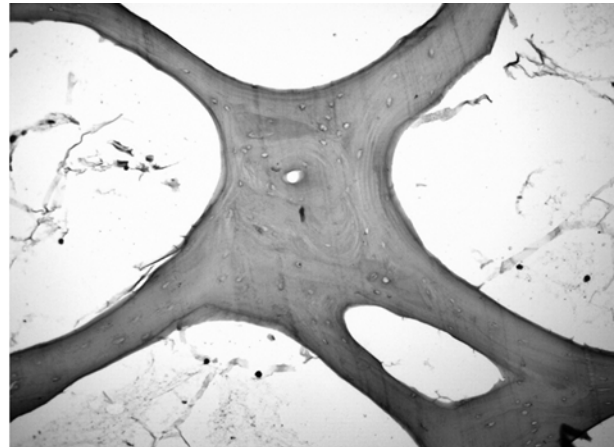


Рис. 2. Кісткова тканина експериментальної групи тварин об'єктив 20 камера 5 МП

незначна периостеоцитарна та периканалікулярна резорбція. Базофільні лінії мають різний ступінь виразності на всьому протязі препарату. У лакунах наявні пікнотичні ядра остеоцитів. Кісткові балки фрагментовані (може бути пов'язано з приготуванням препаратів), більшість з них витончена, фес-тончаста. Розташована у між балкових проміжках сполучна тканина має різний ступінь васкуляризації. Ділянки фіброзної тканини чергуються з вогнищами жирової тканини. У фіброзній тканині наявні дрібні фрагменти кісткової тканини: може бути пов'язано з її вираженою атрофією (остеолізом) або навпаки з початком десмального остеогенезу з формуванням грубоволокнистої кісткової тканини.

На експериментальному препараті фрагменти губчастої кісткової тканини. Краї трабекул рівні. Розташування ліній склеювання, кісткових пластин та остеоцитарних лакун правильне, синхронне. Більшість лакун (остеоцитарних) позбавлені остеоцитів, в окремих з них виявляються різко апоптозовані клітини з гіперхромними пікнотичними ядрами. На окремих ділянках препарату у міжтрабекулярних просторах залишки гемо поетичної тканини.

Результати дослідження клітинного складу альвеолярного відростку наведено в **табл. 1**.

Порівняльний аналіз наведених результатів показав значне, статистично достовірне, зменшення кількості остеоцитів і достовірне збільшення

остеокластів майже в три рази в порівнянні з контрольною групою.

Результати дослідження сироватки крові щурів наведено в **табл. 2**.

Аналізуючи отримані результати морфобіохімічних показників сироватки крові щурів та змін кісткової тканини альвеолярного відростку, з'ясовано, що при хронічній стадії модельованого цукрового діабету змінюється кількісний склад лужної загальної та кісткової фосфатази, кальцію та фосфору. Вірогідне збільшення загальної лужної фосфатази свідчить про наявність біохімічних змін у кістковій тканині. Також виявлене достовірне збільшення рівня фосфору. Як вже було згадано раніше, підвищений рівень лужної фосфатази частково може бути пов'язаний зі змінами у гепатоцитах під час модельованого цукрового діабету, що додатково комуює альтеративну дію на кісткову тканину.

Тому враховуючи вищезазначене лужна фосфатаза може слугувати маркером раннього виявлення патології кісткової системи та тканин пародонту у людей з цукровим діабетом та застосовується для скринінгових досліджень стоматологічних хворих.

Таблиця 2 – Біохімічні показники сироватки крові щурів-самців на моделі стрептозотоцинового діабету ($M \pm m$, $n = 5$) через 1 місяць

Показники	Експериментальні групи	
	Контроль	Діабет
Лужна фосфатаза (загальна) (МО/л)	236,9 $\pm$ 16,8	323,8 $\pm$ 23,8 *
Лужна фосфатаза (кісткова) (МО/л)	128,3 $\pm$ 22,3	209,7 $\pm$ 32,1
Кальцій (мг/дл)	12,16 $\pm$ 0,15	12,33 $\pm$ 0,56
Фосфор (мг/дл)	9,17 $\pm$ 0,38	13,78 $\pm$ 1,42 *

Примітка: * – вірогідні зміни порівняно з контрольною групою.

Таблиця 1 – Клітинний склад альвеолярного відростку на моделі стрептозотоцинового діабету ($M \pm m$, $n = 25$) через 2 місяці

Показники	Експериментальні групи	
	Контроль	Діабет
Кількість остеокластів	1,0 $\pm$ 0,6	3,5 $\pm$ 0,1*
Кількість остеоцитів	28,3 $\pm$ 2,7	21 $\pm$ 2,6*

Примітка: * $P=0,05$.

Висновки та перспективи подальших досліджень. При дослідженні альвеолярного відростку в хронічній стадії модельованого цукрового діабету виявлені зміни, що свідчать про резорбцію кісткової тканини, що сприяє виснаженню адапта-

ційних можливостей і прогресуванню захворювань тканин пародонта. Вищенаведене обумовлює подальше дослідження змін в альвеолярному відростку при модельованому цукрового діабеті.

References

1. Mealey BL, Rose LF. Diabetes mellitus and inflammatory periodontal diseases. *Compend Contin Educ Dent*. 2008 Sep; 29 (7): 402-8, 410, 412-3. PMID: 18795634.
2. Altamash M, Arledal S, Klinge B, Engström PE. Pre-diabetes and diabetes: Medical risk factors and periodontal conditions. *Acta Odontol Scand*. 2013 Nov; 71 (6): 1625-31. PMID: 23586625. doi: 10.3109/00016357.2013.788207.
3. Santacrose L, Carlaio RG, Bottalico L. Does it make sense that diabetes is reciprocally associated with periodontal disease? *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. 2010 Mar; 10 (1): 57-70. PMID: 20001897.
4. Trentin MS, Verardi G, De C Ferreira M, De Carli JP, Da Silva SO, Lima IF, et al. Most frequent oral lesions in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Contemp Dent Pract*. 2017 Feb 1; 18 (2): 107-11. PMID: 28174362.
5. Buysschaert M, Tshongo Muhindo C, Alexopoulou O, Rahelic D, Reychler H, Preumont V. Oral hygiene behaviours and tooth-loss assessment in patients with diabetes: A report from a diabetology centre in Belgium. *Diabetes Metab*. 2017 Jun; 43 (3): 272-4. PMID: 27692742. doi: 10.1016/j.diabet.2016.08.003.
6. Yuldashev KYu. *Naruszenie mikrotsirkulyatsii u bolnykh sakharnym diabetom i puti ikh korektsii*. Tashkent: Meditsina, 1982. 247 s. [Russian]
7. Belgov AYU. Khronicheskie oslozhneniya sakharnogo diabeta. Chast 1. Sosudistye oslozhneniya sakharnogo diabeta. *Novye Sankt-Peterburg vracheb vedomosti*. 2013; 63 (1): 13-20. [Russian].
8. Lalla E, Papapanou PN. Diabetes mellitus and periodontitis: a tale of two common interrelated diseases. *Nat Rev Endocrinol*. 2011 Jun 28; 7 (12): 738-48. PMID: 21709707. doi: 10.1038/nrendo.2011.106.
9. Galagidina AA. Patogeneza diabeticheskikh angiopatii ta rol ostannykh u porushenni morfofunktsionalnogo stanu slizovoy obolonki rotovoy porozhnini. *Klinich ta eksperim patologiya*. 2015; 14 (3): 190-5. [Ukrainian].
10. Bascones-Martínez A, González-Febles J, Sanz-Esporrín J. Diabetes and periodontal disease. Review of the literature. *Am J Dent*. 2014 Apr; 27 (2): 63-7. PMID: 25000662.
11. Negrato CA, Tarzia O, Jovanović L, Chinellato LE. Periodontal disease and diabetes mellitus. *J Appl Oral Sci*. 2013 Jan-Feb; 21 (1): 1-12. PMID: PMC3881811. doi: 10.1590/1678-7757201302106.
12. Balakhonov LV, Nepomnyashchikh L.M, Aydagulova SV, Bakarev MA, Vlasova LF. Strukturnye reaktsii slizistoy obolochki polosti rta pri diabeticheskoy parodontopatii. *Byul eksperim biologii i meditsiny*. 2006; 142 (11): 581-4. [Russian].
13. Nitta H, Katagiri S, Nagasawa T, Izumi Y, Ishikawa I, Izumiyama H, et al. The number of microvascular complications is associated with an increased risk for severity of periodontitis in type 2 diabetes patients: Results of a multicenter hospital-based cross-sectional study. *J Diabetes Investig*. 2017 Sep; 8 (5): 677-86. PMID: 28129466. PMID: PMC5583958. doi: 10.1111/jdi.12633.
14. Minhazov HH, Fayzullina DB, Aminova ET. Sostoyanie sistemy hemostaza pri parodontite u bolnykh insulinizavimym sakharnym diabetom kak kriteriy tyazhesti techeniya zabollevaniya i effektivnosti lecheniya. *Stomatologiya*. 2001; 80 (1): 77-9. [Russian].
15. Herasimuk IYe, Yakimets MM. Osoblivosti strukturnoi perebudovi sudin ta m'yakikh tkanin parodonta v dinamitsi eksperimentalnogo modelyuvannya streptozototsinovoho tsukrovoho diabeta. *Visn nauk doslidzhen*. 2010; 4: 122-5. [Ukrainian].

УДК 616.716.8:616.379-008.64-036.12-092.9

ИЗМЕНЕНИЯ В АЛЬВЕОЛЯРНОМ ОТРОСТКЕ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ФАЗЕ МОДЕЛИРУЕМОГО САХАРНОГО ДИАБЕТА (СРОКОМ 2 МЕСЯЦА)

Германчук С. М.

Резюме. В развитии патологических состояний ротовой полости важную роль играют заболевания эндокринной системы, в частности сахарный диабет. Диабет к нарушению всех видов обмена веществ и, как следствие, поражение тканей пародонта. Высокая частота поражений органов полости рта при сахарном диабете обусловлена изменениями микрососудистой системы, резорбцией костной ткани, снижением местных иммунных реакций, что приводит к снижению выносливости пародонта. Целью нашего исследования является исследовать патогенетическую зависимость патологии эндокринной системы с морфологическими изменениями в альвеолярном отростке и изменениями в показателях кальций фосфорного обмена. Сравнительный анализ полученных результатов морфобиохимических показателей сыворотки крови крыс и изменений костной ткани альвеолярного отростка показал, что при хронической стадии моделируемого сахарного диабета меняется количественный состав щелочной общей и костной фосфатазы, кальция и фосфора. При исследовании альвеолярного отростка в хронической стадии моделируемого сахарного диабета выявлены изменения, свидетельствующие о резорбции костной ткани и прогрессировании патологических изменений в тканях пародонта.

Ключевые слова: сахарный диабет, пародонт, кость.

UDC 616.716.8:616.379-008.64-036.12-092.9

Changes in the Alveolar Sprout in the Chronic Phase of Simulated Diabetes Mellitus (for a period of 2 months)

Hermanchuk S.

Abstract. To determine the most rational design for orthopedic stomatological treatment of patients with diabetes, it is important to study the clinical features of oral tissues in the development of diabetic periodontal disease. Inflammatory diseases of a periodontal disease of varying severity in almost 100% patients with diabetes are characterized by a marked clinical picture, aggressive course, resistance to traditional methods of treatment and prevention. When rendering dental care to patients with diabetes, it should be taken into account that diseases of the zeb joint can have a specific course due to metabolic disorders and systemic angiopathy. Thus, it is believed that diabetic periodontal disease is the result of angiopathy, the frequency of which at CD reaches 68–91.3%. Vascular concept of chronic periodontitis was formulated in the last century. The vascular-nervous factor (violation of vascularization and innervation of the gum mucosa) forms the basis for the pathogenesis of diabetic periodontal disease.

The purpose of the study is to research the pathogenetic dependence of the pathology of the endocrine system with morphological changes in alveolar sprouts and changes in calcium indices of phosphorus metabolism.

Materials and methods. The experiment was conducted on white laboratory rats weighing 160–180 g kept on a standard diet under vivarium conditions. Animals of the experimental group, numbering 6 individuals, modeled diabetes. In order to reproduce the diabetes mellitus, intraperitoneally, streptozotocin was administered once in a dose of 60 mg / kg body weight, diluted in 10 MM citrate buffer (pH 4.5). The animals then survived the development of diabetes, monitored blood glucose levels using the OnCallPlus glucometer system from ACON Laboratories, Inc., USA. Rats of the control group (6 animals) were kept under standard conditions. Animals from the experimental and control groups were removed from the experiment 60 days after the start.

Materials of the research were the lower jaw obtained during the slaughter of animals of the control and experimental groups. The investigated tissue samples were fixed in neutral formalin (pH 7.4) to store the maximum life-time of 18 hours. After fixation, decalcification was performed at EDTA of 17% pH 7.4. After fixing and decalcification, paraffin sections were made of 3-5 µm Sant Marie thick, deparaffined according to a standard procedure, followed by washing in PBS (pH 7.4). Subsequently, hematoxylin-eosin was stained.

In determining the number of osteocytes and osteoclasts, the count was made in five fields of view of one sample and the average value was calculated.

Research of blood serum of rats was carried out according to standard methods for determination of calcium, phosphorus, total and bone alkaline phosphatase.

Statistical processing was carried out in the program "Statistics 8.0". The reliability of the results was evaluated according to Student's criterion.

Results and discussion. We examined experimental samples fragments of gabbro bone with fibrous-fatty tissue in the intertrabecular space. There were moderate-pronounced signs of resorptive changes: the phenomenon of osteoclastic resorption ("gaushyip" gaps) along the periphery of trabeculae; insignificant perioscytic and pericancalculatory resorption. Basophile lines had varying degrees of severity throughout the drug. In the gaps, there were picnotypes of osteocytes. Bone beams are fragmented (maybe due to the preparation of drugs), most of them are elegant, festonic. Located between the beam gaps, the connective tissue has a different degree of vascularization. The areas of fibrous tissue alternate with the foci of adipose tissue. In the fibrous tissue there were small fragments of bone tissue: it may be due to its severe atrophy (osteolysis) or vice versa with the onset of desmal osteogenesis with the formation of coarse fibrous bone tissue.

Analyzing the obtained results of morphobiochemical indices of blood serum of rats and changes in bone tissue of alveolar sprout, it was found out that in the chronic stage of simulated diabetes, the quantitative composition of alkaline general and bone phosphatase, calcium and phosphorus changed. A probable increase in total alkaline phosphatase indicated the presence of biochemical changes in bone tissue. There was also a significant increase in phosphorus levels. As it was mentioned before, elevated levels of alkaline phosphatase may be partially associated with changes in hepatocytes during simulated diabetes mellitus, which further binds to an alternative effect on bone tissue.

Conclusions. We identified changes indicating resorption of bone tissue, in the study of alveolar sprouts in the chronic stage of simulated diabetes. This can contribute to the depletion of adaptive capacity and progression of periodontal tissue diseases. The foregoing determines the further study of changes in alveolar sprouts in simulated diabetes mellitus.

Keywords: diabetes mellitus, periodontal disease, bone.

Стаття надійшла 19.11.2017 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs03.01.031

УДК 615.31'857.4.099:615.254.1.015.14

Григор'єва Л. В.¹, Самура І. Б.², Романенко М. І.²,
Литвин О. І.¹, Тихоновський О. В.²

ВИВЧЕННЯ ЗАЛЕЖНОСТІ ГОСТРОЇ ТОКСИЧНОСТІ ТА ДІУРЕТИЧНОЇ АКТИВНОСТІ ВІД ХІМІЧНОЇ СТРУКТУРИ В РЯДУ 8-АМІНОЗАМІЩЕНИХ 7-(3-П-МЕТОКСИФЕНОКСИ-)ПРОПІЛ-3- МЕТИЛКСАНТИНУ

¹Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна²Запорізький державний медичний університет

grigorieva.l.v.main.mail@gmail.com

Актуальною проблемою експериментальної фармакології та сучасної медицини є пошук та створення нових ефективних лікарських препаратів для покращення функціональної активності нирок, збільшення сечовиділення при патологічних станах.

Проведено експериментальне дослідження гострої токсичності та впливу на функцію нирок лабораторних тварин 10 вперше синтезованих сполук в ряду 8-амінозаміщених 7-(3-*п*-метоксифенокси-)пропіл-3-метилксантину. Відповідно до класифікації К. К. Сидорова, всі досліджувані сполуки при внутрішньоочеревинному введенні відносяться до четвертого класу – малотоксичних речовин ($LD_{50} = 340,0\text{--}985,0$). Встановлено, що найбільшу діуретичну активність виявила сполука 3-метил-7-(3-*п*-метоксифенокси-)пропіл-8-(фуріл-2)-метиламіноксантин (спол. 5), яка збільшує діурез на 215,2% у порівнянні з контролем і перевищує діуретичний ефект препарату порівняння гідрохлортиазиду в 1,7 рази. Таким чином, похідні 8-амінозаміщених 7-(3-*п*-метоксифенокси-)пропіл-3-метилксантину є перспективною групою малотоксичних органічних речовин для проведення подальшого синтезу і дослідження діуретичної активності з метою створення на їх основі високоефективних засобів для поліпшення видільної функції нирок.

Ключові слова: метилксантини, гостра токсичність, простагландини, діуретична активність, гідрохлортиазид.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дана робота є фрагментом НДР ЗДМУ «Синтез, фізико-хімічні і біологічні властивості ксантинових ксенобіотиків», № державної реєстрації 1Н15.00.02.01.

Вступ. Важливою проблемою сучасної фармакології є лікарська корекція механізмів, регулюючих загальну гемодинаміку і водно-натрієвий баланс при фізіологічних та патологічних станах. Регуля-

ція балансу натрію і води є важливою стратегією для розробки методів раціональної фармакотерапії порушень екскреторної функції нирок [2, 11]. Нирковий транспорт електролітів та води реалізується під контролем багаточисленних регуляторних факторів. Порушення балансу складу внутріклітинної і позаклітинної рідин має важливу роль при захворюваннях людини [12]. Патологічні процеси в нирках розвиваються при артеріальній гіпертензії, хронічній серцевій недостатності, нефротичному синдромі, хронічній нирковій недостатності, нецукровому діабеті та інших хворобах [4, 13, 14]. При лікуванні артеріальної гіпертензії, порушень водно-електролітного балансу проводиться фармакологічна корекція екскреторної функції нирок діуретичними препаратами. Незважаючи на досягнуті успіхи у профілактиці та лікуванні діуретичними препаратами, багато питань цієї проблеми залишаються актуальними і потребують активних досліджень. Поряд з вираженим діуретичним ефектом, для сечогінних засобів типовими є такі побічні явища, як гіпо- або гіперкаліємія, гіперліпідемія, гіперглікемія, гіпохлоремічний алкалоз, метаболічний ацидоз, азотемія, порушення білкового обміну та ін. [8], які обмежують їх застосування в клінічній практиці [6, 13].

У зв'язку з цим важливим завданням експериментальної фармакології є пошук та створення нових ефективних лікарських препаратів для покращення діяльності нирок та збільшення сечовиділення при патологічних станах.

Нашу увагу привернули вперше синтезовані гетероциклічні органічні речовини в ряду 8-амінозаміщених 7-(3-*п*-метоксифенокси-)пропіл-3-метилксантину [15]. Прогнозування фармакологічної активності 8-амінозаміщених 7-(3-*п*-метоксифенокси-)пропіл-3-метилксантину проведено з використанням єдиного опису хімічної структури і універсального математичного алгоритму встановлення залежності «структура-активність» за програмою

PASS (Prediction of Activity Spectra for Substances). Хімічні структури сполук вводились за допомогою комп'ютерної програми Chem Office 2006 (утиліта ChemDraw Ultra 10.0) та визначали спектр біологічної активності. Біологічна активність представлена в програмі та виражається якісно «активне»-«неактивне» (Pa/Pi) ($Pa \geq 0,300$) [7].

Комп'ютерний прогноз фармакологічної активності за програмою PASS нових вперше синтезованих похідних 8-амінозаміщених 7-(3-*п*-метоксифенокси-)пропіл-3-метилксантину, свідчить про широкий біологічний спектр їх дії, а вірогідна наявність діуретичної активності послужила основою для проведення експериментальних досліджень на лабораторних тваринах.

Мета дослідження. Метою роботи було дослідження залежності гострої токсичності та діуретичної активності від хімічної структури серед вперше синтезованих 8-амінозаміщених 7-(3-*п*-метоксифенокси-)пропіл-3-метилксантину у досліді на щурах.

Об'єкт і методи дослідження. Об'єктом дослідження були вперше синтезовані на кафедрі біохімії Запорізького державного медичного університету професором Романенко М.І. (зав. кафедри професор Александрова К.В.) похідні 8-амінозаміщених 7-(3-*п*-метоксифенокси-)пропіл-3-метилксантину (сполуки 1-10).

Структура синтезованих сполук підтверджена за допомогою сучасних фізико-хімічних методів елементного аналізу, УФ-, ІК-, ПМР- і мас-спектрометрії, зустрічним синтезом, а чистота синтезованих речовин контролювалася методом тонкошарової хроматографії. Дані речовини є білими кристалічними порошками, без запаху, з гірким смаком. Дані сполуки не розчинні у воді, легко розчинні у диметилфосфаміді, диметилсульфоксиді, практично не розчинні в ефірі, етанолі, хлороформі [15].

Дослідження гострої токсичності 7-(3-*п*-метоксифенокси-)пропіл-8-аміно-3-метилксантинів проведено на інтактних білих нелінійних мишах вагою 20–24 г. LD_{50} вираховували за методом Кьорбера [9, 10]. Вивчення діуретичної активності цих сполук проведено на білих щурах лінії Вістар вагою 180–195 г за методом Є. Б. Берхіна [1, 3]. Досліджувані речовини в дозі 0,05 LD_{50} та препарат порівняння гідрохлортіазид вводили внутрішньошлунково за допомогою металевого зонду. При проведенні експериментальних досліджень тварини знаходились в стандартних умовах, згідно з нормами і принципами Директиви Ради ЄС по питанням захисту хребетних тварин, яких використовували для експериментальних та інших наукових досліджень [3].

Одержані результати обраховані методами варіаційної статистики. Дані представлені у вигляді середнього арифметичного та стандартної помил-

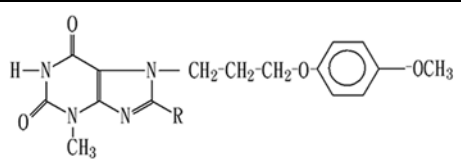
ки. Вірогідність різниць між середніми значеннями визначали за *t*-критерієм Стюдента при нормальному розподіленні. Порівняння груп за якісною ознакою проводили за допомогою критерію χ^2 . Результати дослідження оброблені із застосуванням статистичних пакетів програм «Microsoft Office Excel 2003», «IBM SPSS Statistics v. 20», «STATISTICA for Windows 6.0». Статистично значущими вважали відмінності при рівні значущості не менше 0,05 [5, 8].

Результати досліджень та їх обговорення.

Одержані результати дослідження гострої токсичності 8-амінозаміщених 7-(3-*п*-метоксифенокси-)пропіл-3-метилксантину (сполуки № 1-10) наведені в табл. 1.

Аналіз даних свідчить, що LD_{50} синтезованих сполук знаходиться в інтервалі від 340 до 985 мг/кг. Найбільш токсичною ($LD_{50}=340$ мг/кг) була сполука 6-3-метил-7-(3-*п*-метоксифенокси-)пропіл-8-*н*-бутиламіноксантина. Заміна у 8-му положенні молекули 7-(3-*п*-метоксифенокси-)пропіл-8-аміно-3-метилксантинів *н*-бутиламіно (сполука 6) радикала на 4-бензилпіперазин-1-ільний (сполука 11), *п*-етоксифеніламіновий (сполука 10), *N,N*-диетиламіноетиламіновий (сполука № 4), 4-метилпіперазин-1-ільний (сполука 1), *N,N*-диметиламіноетиламіновий (сполука 3), *N*-метил-*N*-бензиламіновий (сполука 2), (піролідін-1-ільний (сполука 7), *м*-топіламіновий (сполука 9), β -гідроксиетилпіперазин-1-ільний (сполука 8), (фуріл-2)метиламіновий (сполука 5) приводить до зменшення гострої токсичності цих речовин. Відповідно до класифікації К.К. Сидорова [10] токсичності синтетичних речовин при внутрішньоочеревинному введенні всі досліджені 8-аміно-

Таблиця 1 – Гостра токсичність (LD_{50}) 8-амінозаміщених 7-(3-*п*-метоксифенокси-)пропіл-3-метилксантину

		
№	R	LD_{50} , мг/кг
1	4-метилпіперазин-1-іл)	465,0 ± 28,4
2	N-метил-N-бензиламіно	580,0 ± 29,9
3	N,N-диметиламіноетиламіно	470,0 ± 25,8
4	N,N-диетиламіноетиламіно	395,0 ± 39,8
5	(фуріл-2)метиламіно	890,0 ± 35,9
6	<i>н</i> -бутиламіно	340,0 ± 18,4
7	(піролідін-1-іл)	720,0 ± 21,3
8	(β -гідроксиетилпіперазин-1-іл-)	760,0 ± 21,2
9	<i>м</i> -топіламіно	535,0 ± 38,5
10	<i>п</i> -етоксифеніламіно	985,0 ± 34,6

Таблиця 2 – Діуретична активність 8-амінозаміщених 7-(3-*п*-метоксифенокси-)пропіл-3-метилксантину

Сполука №	Доза, мг/кг	Діурез через			
		2 години		4 години	
		М±m, мл	% до контролю	М±m, мл	% до контролю
1	20,3	2,43±0,14*	167,6	4,68±0,17*	165,4
2	25,8	3,78±0,13*	260,7	5,39±0,19 *	189,1
3	21,4	3,10±0,21*	213,8	4,74±0,21*	166,3
4	18,3	2,86 ±0,11*	197,2	5,96±0,32**	209,1
5	41,8	4,57±0,17**	315,2	9,75±0,21**	342,1
6	14,8	3,36±0,24*	231,7	7,47±0,26*	262,1
7	27,3	2,72±0,16*	187,6	3,84±0,34	134,7
8	34,8	2,56±0,27*	176,6	4,56 ±0,27	160,0
9	31,0	3,21±0,23	221,4	7,26±0,36**	254,7
10	17,2	3,16±0,19*	217,9	6,97±0,15*	244,6
Гідрохлортіазид	25,0	2,76±0,11*	190,3	5,47±0,18*	191,9
Контроль	–	1,45±0,15	100	2,85±0,27	100

Примітки: * $p < 0,05$ та ** $p < 0,01$ відносно контролю.

заміщених 7-(3-*п*-метоксифенокси-)пропіл-3-метилксантину (сполуки 1-10) відносяться до малотоксичних речовин ($LD_{50} = 340,0\text{--}985,0$).

Аналіз результатів вивчення діуретичної активності (табл. 2) свідчить, що похідні 8-амінозаміщених 7-(3-*п*-метоксифенокси-)пропіл-3-метилксантину (сполуки 1-10) за 2 години збільшують у дослідних тварин екскрецію сечі в межах від 67,6% до 215,2% ($p < 0,05$).

Найбільш виражену діуретичну активність виявила сполука 5 – 3-метил-7-(3-*п*-метоксифенокси-)пропіл-8-(фурил-2)метиламіноксантин, яка збільшувала водний діурез на 215,2% у порівнянні з контролем ($p < 0,01$) та перевищувала в 1,7 рази (на 125,1%) діуретичну активність препарату порівняння гідрохлортіазиду ($p < 0,05$).

Уведення у 8-ме положення молекули 7-(3-*п*-метоксифенокси-)пропіл-8-аміно-3-метилксантинів замість фурил-2-метиламінового (сполука 5) радикала N-метил-N-бензиламінового (сполука 2), н-бутиламінового (сполука 6), м-толіламінового (сполука 9), *п*-етоксифеніламінового (сполука 10) та N,N-диметиламіноетиламінового (сполука 3) фрагментів призводить до зменшення видільної функції нирок від 215,2% до 113,8%. По зменшенню впливу на діяльність нирок інших 8-амінозаміщених 7-(3-*п*-метоксифенокси-)пропіл-3-метилксантину залежно від різних заступників, що знаходяться в 8-му положенні молекули цього ряду, вперше синтезовані речовини можна розташувати в наступній

послідовності: N,N-диетиламіноетиламіновий (сполука 4), (піролідін-1-ільний (сполука 7), β -гідроксипіперазин-1-ільний (сполука 8) та 4-метилпіперазин-1-ільний (сполука 1), які викликають у щурів збільшення водного діурезу в інтервалі від 97,2% до 67,6%. Препарат порівняння гідрохлортіазид в дозі 25 мг/кг збільшує водний діурез на 90,3%.

Таким чином можна припустити, що діуретичний ефект вперше синтезованих похідних 8-амінозаміщених 7-(3-*п*-метоксифенокси-)пропіл-3-метилксантину залежить від екскреції іонів натрію, підвищення синтезу простагландинів ПГЕ₂ та активності калікреїн-кінінової системи у дослідних щурів.

Висновки

1. Всі досліджені речовини в ряду 8-амінозаміщених 7-(3-*п*-метоксифенокси-)пропіл-3-метилксантину відносяться до малотоксичних речовин.
2. Найбільш виражену діуретичну активність виявила сполука 5 – 3-метил-7-(3-*п*-метоксифенокси-)пропіл-8-(фурил-2)метиламіноксантин, яка збільшувала водний діурез на 215,2% у порівнянні з контролем та перевищувала в 1,7 разів діуретичну активність препарату порівняння гідрохлортіазиду.

Перспективи подальших досліджень. Похідні 8-амінозаміщених 7-(3-*п*-метоксифенокси-)пропіл-3-метилксантину є перспективною групою гетероциклічних речовин для створення на їх основі ефективних та безпечних діуретичних препаратів.

References

1. Berkhin EB. Metody izucheniya deystviya novykh khimicheskikh soedineniy na funktsiyu pochk. *Khim farm zhurnal*. 1977; 11 (5): 3-11. [Russian].
2. Glezer GA. *Diuretika: rukovodstvo dlya vrachev*. M: Interbuk-biznes, 1993. 352 s. [Russian].

3. *Doklinichni doslidzhennya likarskikh zasobiv*. Za red OV Stefanova. Kyiv: Avitsena, 2001. 528 s. [Ukrainian].
4. Zagorodnyy MI, Dovgan RS, Nagorna OO, ta inshi. *Eksperimentalna arterialna gipertenziya: vpliv likarskikh zasobiv*. Kiyiv: PVP «Zadruga», 2014. 280 s. [Ukrainian].
5. Lapach SN, Chubenko AV, Babich PN. *Statisticheskie metody v mediko-biologicheskikh issledovaniyakh s ispolzovaniem Excel*. K: Morion, 2000. 320 s. [Russian].
6. Mashkovskiy MD. *Lekarstvennye sredstva*. Izdanie 16-e, pererab, ispr i dop. M: Novaya Volna, 2012. 1216 s. [Russian].
7. Samura BA, Korniyenko VI, Romanenko MI. *Metodologichne obgruntuvannya optimizatsiyi komp'yuternogo prognozu biologichnoyi aktivnosti vpershe sintezovanih spoluk dlya provedennya skringingu fiziologichno aktivnikh rechovin*. Metodichni rekomendatsiyi. K, 2015. 16 s. [Ukrainian].
8. Drogovoz SM, Gudzenko AP, Butko YaA, i dr. *Pobochnoe deystvie lekarstv*. Kh: «SIM», 2010. 480 s. [Russian].
9. Sernov LN, Gatsura VV. *Elementy eksperimentalnoy farmakologii*. M, 2000. 352 s. [Russian].
10. Sidorov KK. O klassifikatsii toksichnosti yadov pri parenteralnykh sposobakh vvedeniya. *Toksikologiya novykh promyshlennykh khimicheskikh veshchestv*. M. 1973; 13: 47-60. [Russian].
11. Sheyman Dzheymys A. *Patofiziologiya pochki*: per. s angl. 2-e izd. M-SPb: Binom; Nevskiy Dialekt, 1999. 206 s. [Russian].
12. Djaladat H, Tajik P, Fard SA, Alehashemi S. The effect of aminophylline on renal colic: a randomized double blind controlled trial. *South Med J*. 2007; 100 (Msl): 1081-4.
13. Nadai M, Kato M, Yoshizumi H, Kimura M, Kurono Sh, Abe F, Saito H, Hasegawa T. Possible involvement of organic anion and cation transporters in renal excretion of xanthine derivatives, 3-methylxanthine and eufylline. *J Life Sci*. 2007; 22 (15): 1175-82. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2007.07.032>.
14. Ng GY, Baker EH. Aminophylline as an adjunct diuretic for neonates case series. *Int J Cardiol*. 2006; 110 (1): 122-4.
15. Romanenko NI, Kornienko VI, Pakhomova OA, et al. Synthesis, physicalchemical and biological properties of 8-aminosubstituted 7-β-hydroxy (oxo)alkyl (aryl)-xanthenes. *Xth International Symposium on the Chemistry of Natural Compounds Nov. Tashkent-Bukhara, Republic of Uzbekistan*. 2013. P. 269.

УДК 615.31'857.4.099:615.254.1.015.14

ИЗУЧЕНИЕ ЗАВИСИМОСТИ ОСТРОЙ ТОКСИЧНОСТИ И ДИУРЕТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ОТ ХИМИЧЕСКОЙ СТРУКТУРЫ В РЯДУ 8-АМИНОЗАМЕЩЕННЫХ 7-(3-П-МЕТОКСИФЕНОКСИ-)ПРОПИЛ-3-МЕТИЛКСАНТИНА

Григорьева Л. В., Самура И. Б., Романенко Н. И., Литвин Е. И., Тихоновский А. В.

Резюме. Актуальной проблемой экспериментальной фармакологии и современной медицины является поиск и создание новых эффективных лекарственных препаратов для улучшения функциональной активности функции почек, увеличения мочеиспускания при патологических состояниях.

Проведено экспериментальное исследование острой токсичности и влияния на функцию почек лабораторных животных 10 впервые синтезированных соединений в ряду 8-аминозамещенных 7-(3-п-метоксифенокси-)пропил-3-метилксантина. В соответствии с общепринятой классификацией К.К. Сидорова, все изучаемые соединения при внутривенном введении относятся к четвертому классу – малотоксичным веществам (ЛД₅₀ = 340,0-985,0). Установлено, что наибольшую диуретическую активность проявил 3-метил-7-(3-п-метоксифенокси-)пропил-8-(фурил-2)-метиламиноксантин (соединение 5), который увеличивает диурез на 215,2% по сравнению с контролем и превышает диуретический эффект препарата сравнения гидрохлоротиазида в 1,7 раза.

Таким образом, производные 8-аминозамещенных 7-(3-п-метоксифенокси-)пропил-3-метилксантина являются перспективной группой органических малотоксичных веществ для проведения дальнейшего синтеза и исследования диуретической активности с целью создания на их основе высокоэффективных средств для улучшения выделительной функции почек.

Ключевые слова: метилксантины, острая токсичность, простагландины, диуретическое активностью, гидрохлоротиазид.

UDC 615.31'857.4.099:615.254.1.015.14

Research of Dependence of Acute Toxicity and Diuretic Activity on Chemical Structure in the Row of 8-amino substituted of 7-(3-p-metoxypyhenoxy)-propyl-3-methylxantines

Hrygorieva L. V., Samura I. B., Romanenko N. I., Lytvyn O. I., Tihonovsky O. V.

Abstract. A topical issue of the contemporary pharmacology and modern medicine remains the creation of new safer and more efficient medicines regulating the general haemodynamics and water and sodium balance in physiological and pathological conditions. Regulation of sodium and water balance being one of the important homeostatic functions is crucial for developing the new strategies for rational pharmacotherapy of excretory kidney function.

Pathological processes in the kidneys develop in arterial hypertension, chronic heart failure, nephrotic syndrome, acute and chronic renal failure, diabetes, all type of shock and other diseases. Although progress in the prevention and treatment of many pathological conditions by diuretics is evident, many questions on this issue are topical and demand further active research. Along with a strong diuretic action, administration of diuretics may lead to the development of serious adverse effects such as hypokalemia, hypochloremic alkalosis, metabolic acidosis, hyperlipidemia, hyperglycemia, azotemia, disturbances of protein metabolism and others that limit their application in clinical practice.

The purpose of this research was to study dependence of acute toxicity and diuretic activity on chemical structure of the newly synthesized compounds in the row of 8-amino substituted of 7-(3-p-methoxyphenoxy)-propyl-3-methylxantines in experiments on rats. The structure of the synthesized compounds has been confirmed by using modern physico-chemical methods of elemental analysis, UV-, IR-, PMR- and mass-spectrometry; counter synthesis. The purity of the synthesized substances was controlled by the method of thin-layer chromatography. Prediction of pharmacological activity of 8-amino substituted of 7-(3-p-methoxyphenoxy)-propyl-3-methylxantines was conducted with application of the universal description of the chemical structure and universal mathematical algorithm to predict pharmacological effects and biochemical mechanisms based on the structural formula of a substance by software product PASS (Prediction of Activity Spectra for Substances). The studies were carried out in accordance with EC Directive 86/609 EEC. The obtained results of acute toxicity of 8-amino substituted of 7-(3-p-methoxyphenoxy)-propyl-3-methylxantines (compounds 1-10) has shown that LD₅₀ of the synthesized compounds is in the range from 340.0 to 985.0 mg/kg. According to the generally accepted classification of K.K. Sidorov, all the investigated compounds belong to the fourth class and they are low-toxic substances.

Analysis of the diuretic activity research results showed that derivatives of 7-(3-p-methoxy-phenoxy)-propyl-8-amino-3-methylxantine (compounds 1–10) increased urine excretion in the range from 67.6% to 215.2% ($p < 0.01$). It was found that the strongest diuretic activity among investigated compounds had the compound 5 – 3-methyl-7- (2-hydroxy-3-p- methoxyphenoxy-) propyl-8- (furyl-2) methylaminoxanthine which at a dose of 41.8 mg/kg enhanced the water diuresis by 215.2% ($p < 0.01$).

Therefore, the derivatives of 7-(2-hydroxy-3-p-methoxyphenoxy)propyl-8-amino-3-methylxanthines are a promising group of low-toxic organic substances for further synthesis and research with the purpose of creation on their basis of highly effective agents that improve renal excretory function. The strongest diuretic effect has been shown by the compound 5, which exceeded the effect of the reference agent hydrochlorothiazide by 125.1% ($p < 0.05$) and it may be selected for further study of the specific activity.

Keywords: methylxanthines, acute toxicity, prostaglandins, diuretic activity, hydrochlorothiazide.

Стаття надійшла 04.11.2017 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs03.01.036

УДК 611-013.85:618.39-021.3

Іліка В. В.

КІЛЬКІСНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ ОБМЕЖЕНОГО ПРОТЕОЛІЗУ В ЕНДОТЕЛІОЦИТАХ КРОВОНОСНИХ СУДИН ПЛАЦЕНТИ ПРИ ПОЄДНАННІ ЗАПАЛЕННЯ ПОСЛІДУ ТА ЗАЛІЗОДЕФІЦИТНОЇ АНЕМІЇ ВАГІТНИХ

Вищий державний навчальний заклад України
«Буковинський державний медичний університет», Чернівці, Україна

vitaliy.ilika@bsmu.edu.ua

Гістохімічним методом за допомогою нінгідриновошифововської реакції на вільні аміногрупи білків за методом А. Yasuma та Т. Ichikava, та шляхом комп'ютерної мікроденситометрії були встановлені кількісні характеристики обмеженого протеолізу в ендотеліоцитах кровоносних судин плаценти при поєднанні гострого або хронічного запалення посліду з залізодефіцитною анемією вагітних. Було з'ясовано, що залізодефіцитна анемія вагітних не супроводжує змін показників оптичної густини гістохімічного забарвлення на вільні аміногрупи білків у ендотеліоцитах хоріальної та базальної пластинки плаценти в порівнянні з фізіологічною вагітністю. При гострій та хронічній формі хоріонамніоніту та базального децидуїту в середньому зростають кількісні показники обмеженого протеолізу в порівнянні із фізіологічною вагітністю та залізодефіцитною анемією вагітних без запалення. Та ж тенденція спостерігається і в поєднанні запалення з залізодефіцитною анемією вагітних.

Ключові слова: обмежений протеоліз, запалення посліду, залізодефіцитна анемія вагітних, ендотеліоцити.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дана робота є фрагментом НДР «Морфологічні аспекти патології плаценти при залізодефіцитній анемії вагітних», № деж. реєстрації 01140004125.

Вступ. Окиснювальна модифікація білків, також відоме як білкове окиснення, є основним класом посттрансляційних модифікацій білка. Вони викликані реакціями між білковими амінокислотними залишками та реактивними видами кисню або реактивними азотними різновидами і можуть бути розділені на дві категорії: необоротні модифікації та оборотні [7].

У цьому аспекті, в попередніх наших працях, висвітлені результати проведених кількісних досліджень, щодо визначення ступеня окиснювальної

модифікації білків при запаленні посліду у поєднанні з залізодефіцитною анемією вагітних [1–3]. Проте особливості обмеженого протеолізу, при поєднанні цих станів, ще не з'ясовані та являється перспективним, з метою повного розуміння гістохімічних властивостей білків в структурах плаценти.

Відомо, що при запальних реакціях, як правило, підвищується рівень вільних радикалів кисню, які, окиснюючи аміногрупи білків, змінюють властивості цих макромолекул, а анемічний стан здебільшого супроводжується інтенсифікацією вільнорадикальних процесів у крові та тканинах, а залізодефіцит додатково суттєво модифікує ці процеси [4], це в свою чергу може підсилювати протеоліз.

Мета дослідження. Гістохімічним методом та шляхом комп'ютерної мікроденситометрії встановити кількісні характеристики обмеженого протеолізу в ендотеліоцитах кровоносних судин плаценти при поєднанні гострого або хронічного запалення посліду з залізодефіцитною анемією вагітних.

Матеріали та методи дослідження. Досліджено 198 плацент. У тому числі, з метою порівняння, вивчені плаценти при фізіологічній вагітності та спостереження залізодефіцитної анемії вагітних без запалення посліду. Кількість спостережень у конкретних групах дослідження надані в **таблицях 1 та 2**.

Шматочки плаценти фіксували 24–48 годин у нейтральному забуференому за методом Ліллі 10% розчині формаліну, після чого проводили етаполову дегідратацію та заливку в парафін за стандартною процедурою. На серійних гістологічних зрізах 5 мкм завтовшки виконували 2 методики: перша – гістохімічна методика на загальний білок з бромфеноловим синім за Бонхегом, друга була гістохімічна методика за допомогою нінгідриновошифововської реакції на вільні аміногрупи білків за методом А. Yasuma та Т. Ichikava, яка дозволяє оцінити ступінь обмеженого протеолізу, внаслідок чого «відкриваються» приховані аміногрупи білків.

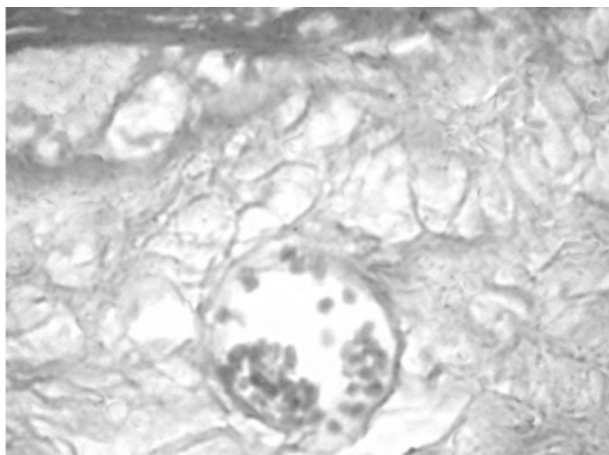


Рис. 1. Мікрофотографія ендотелію кровоносної судини хоріальної пластинки плаценти. Спостереження хронічного хоріонамніоніту. Нінгідріновошифововська реакція на вільні аміногрупи білків за методом А. Yasuma та Т. Ichikava. Об.40 $\times$.Ок.10 $\times$

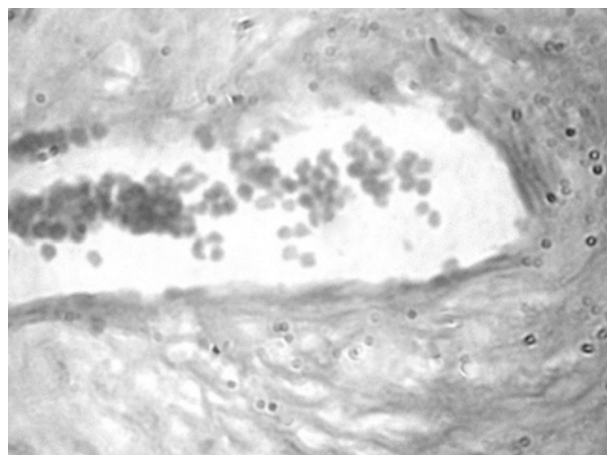


Рис. 2. Мікрофотографія ендотелію кровоносної судини базальної пластинки плаценти. Спостереження хронічного базального децидуїту. Нінгідріновошифововська реакція на вільні аміногрупи білків за методом А. Yasuma та Т. Ichikava. Об.40 $\times$.Ок.10 $\times$

Отримували цифрові копії зображення за допомогою мікроскопа Delta Optical Evolution 100 (планахроматичні об'єктиви) та цифрової камери Olympus SP-550UZ. Отримані зображення аналізували у середовищі комп'ютерної програми ImageJ (1.48, W. Rasband, National Institutes of Health, USA) [6].

Кількісною мірою загального білку та обмеженого протеолізу служила величина відносної оптичної густини в одиницях оптичної густини (від 0 – відсутність забарвлення, абсолютна прозорість, до 1 – максимальне забарвлення, абсолютна непрозорість, на підставі логарифмічних перетворень величини яскравості у градаціях від «0» до «255»).

Обраховували середню арифметичну та її похибку, розбіжності в середніх тенденціях перевіряли за допомогою непарного критерію Стюдента після позитивної перевірки вибірки на нормальність розподілу в ній за критерієм Shapiro-Wilk (комп'ютерна програма PAST 3.14, вільна ліцензія, O. Hammer, 2016) [5].

Дослідження проведене з дотриманням основних біоетичних положень Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (від 04.04.1997 р.)

Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964–2008 рр.), а також наказу МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р.

Результати дослідження та їх обговорення.

Візуальна оцінка отриманих гістологічних препаратів з застосуванням нінгідріновошифововської реакції на вільні аміногрупи білків за методом А. Yasuma та Т. Ichikava дає можливість ідентифікувати специфічне гістохімічне забарвлення в фібриноїді, децидуальних клітинах, ендотеліоцитах хоріальної та базальної пластинках плаценти а також в деяких структурах хоріальних ворсинок. Даний фрагмент роботи присвячений кількісній оцінці ступеня обмеженого протеолізу шляхом визначення оптичної густини забарвлення в ендотеліоцитах кровоносних судин при різних формах перебігу хоріонамніоніту та базального децидуїту у поєднанні з ЗДАВ та без неї.

Рисунки з мікрофотографіями гістологічних зображень дають уявлення про те, як забарвлюються ендотеліоцити кровоносних судин хоріальної та базальної пластинки плаценти (**рис. 1 та 2**).

Таблиця 1 – Оптична густина забарвлення (відн. од. опт. густини) в ендотеліоцитах кровоносних судин базальної та хоріальної пластинки (гістохімічна методика за допомогою нінгідріновошифововської реакції на вільні аміногрупи білків за методом А. Yasuma та Т. Ichikava) при фізіологічній вагітності та залізодефіцитній анемії вагітних ($M \pm m$)

Структури	Групи дослідження	
	Спостереження фізіологічної вагітності (n = 20)	Спостереження залізодефіцитної анемії вагітних без запалення посліду (n = 21)
Ендотеліоцити хоріальної пластинки	0,164 $\pm$ 0,0019	0,168 $\pm$ 0,0018 P > 0,05
Ендотеліоцити базальної пластинки	0,165 $\pm$ 0,0018	0,162 $\pm$ 0,0016 P > 0,05

Таблиця 2 – Оптична густина забарвлення (відн. од. опт. густини) в ендотеліоцитах кровоносних судин плаценти гістохімічна методика за допомогою нінгідріновошифововської реакції на вільні аміногрупи білків за методом А. Yasuma та Т. Ichikava) при поєднанні різних форм запалення посліду та залізодефіцитної анемії вагітних ($M \pm m$)

Групи дослідження	Спостереження запалення посліду при вагітності без анемії	Спостереження запалення посліду при залізодефіцитній анемії вагітних
Хоріонамніоніт гострий (досліджено ендотелій хоріальної пластинки)	$0,215 \pm 0,0013$ (n = 23)	$0,229 \pm 0,0012$ (n = 21) P < 0,001
Хоріонамніоніт хронічний (досліджено ендотелій хоріальної пластинки)	$0,205 \pm 0,0021$ (n = 20)	$0,224 \pm 0,0015$ (n = 21) P < 0,001
Базальний децидуїт гострий (досліджено ендотелій базальної пластинки)	$0,194 \pm 0,0018$ (n = 16)	$0,220 \pm 0,0020$ (n = 15) P < 0,001
Базальний децидуїт хронічний (досліджено ендотелій базальної пластинки)	$0,192 \pm 0,0014$ (n = 21)	$0,221 \pm 0,0021$ (n = 20) P < 0,001

Для можливості інтерпретації отриманих даних, щодо обмеженого протеолізу було проведене кількісне визначення загального білку в ендотеліоцитах хоріальної та базальної пластинки плаценти при вище зазначених формах запалення посліду. При аналізі отриманих показників, ми не спостерігали статистичних розбіжностей між групами дослідження, тому такі цифрові дані в даній статті не наводяться.

Результати статистичних обрахунків оптичної густини специфічного забарвлення на вільні аміногрупи білків за методом А. Yasuma та Т. Ichikava наведені в **таблиці 1 та 2**.

Як свідчать дані **таблиці 1**, усереднені кількісні показники гістохімічного забарвлення при залізодефіцитній анемії вагітних статистично наближені до показників плацент фізіологічної вагітності.

Так у ендотеліоцитах, згідно із середніми величинами оптичної густини забарвлення, найбільш інтенсивно обмежений протеоліз зростає при гострій та хронічній формі хоріонамніоніту, в порівнянні з показниками фізіологічної вагітності та ЗДАВ без запалення. Дещо менше, але з високою вірогідністю, показники обмеженого протеолізу також підвищують-

ся при гострому та хронічному базальному децидуїті. Необхідно відзначити, що запалення посліду при поєднанні зі ЗДАВ характеризувалося більшими середніми величинами, ніж без анемії, де $P < 0,001$. Тобто фонові ЗДАВ при різних формах запалення суттєво впливає на обмежений протеоліз у ендотеліоцитах хоріальної та базальної пластинки плаценти.

Висновки

1. Залізодефіцитна анемія вагітних не супроводжує змін показників опричної густини гістохімічного забарвлення на вільні аміногрупи білків у ендотеліоцитах хоріальної та базальної пластинки плаценти в порівнянні з фізіологічною вагітністю.
2. При гострій та хронічній формі хоріонамніоніту та базального децидуїту в середньому зростають кількісні показники обмеженого протеолізу в порівнянні із фізіологічною вагітністю, та ЗДАВ без запалення. Така ж тенденція спостерігається і в поєднанні запалення з залізодефіцитною анемією вагітних.

Перспективи подальших досліджень. Вивчити процеси обмеженого протеолізу в інших структурах хоріальної та базальної пластинки плаценти при запаленні плаценти у поєднанні з залізодефіцитною анемією вагітних.

References

1. Ilika VV, Davydenko IS, Davydenko OM. Histochemical evaluation of the processes of protein oxidative modification in the fibrinoid of basal lamina in placenta combined with the inflammation in the secundines and iron-deficiency anemia in gravidas. *Clinikal Anatomy and Operative Surgery*. 2016; 15 (4): 48-51. [Ukrainian].
2. Ilika VV, Davydenko IS, Davydenko OM. Histochemical evaluation of the processes of protein oxidative modification in decidual cells of placenta combined with the inflammation in the secundines and iron-deficiency anemia in gravidas. *Bukovinsky Medical Bulletin*. 2017; 21 (1): 54-7. [Ukrainian].
3. Ilika VV, Davydenko IS, Davydenko OM. Histochemical evaluation of the processes of protein oxidative modification in the endotheliocytes of basal lamina in placenta combined with the inflammation in the secundines and iron-deficiency anemia in gravidas. *Clinical and Experimental Pathology*. 2016; 15 (4): 54-7. [Ukrainian].
4. Benirschke K. *Pathology of the human placenta*. 6th ed. New York: Springer, 2012. 974 p. <https://doi.org/10.1007/978-3-642-23941-0>.
5. Hammer Ø. *PAST: Paleontological Statistics, Version 3.14. Reference manual*. Oslo: Natural History Museum University of Oslo; 2016. 243 p.

6. Rasband W, Ferreire T. *ImageJ user guide 1.48 v.* National Institute of Health, USA, 2015. 140 p.
7. Zhiyou C, Liang-Jun Y. Protein Oxidative Modifications: Beneficial Roles in Disease and Health. *Journal of Biochemical and Pharmacological Research*. 2013, 1 (1): 15-26.

УДК 611-013.85:618.39-021.3

**КОЛИЧЕСТВЕННЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ОГРАНИЧЕННОГО ПРОТЕОЛИЗА
В ЭНДОТЕЛИОЦИТАХ КРОВЕНОСНЫХ СОСУДОВ ПЛАЦЕНТЫ ПРИ СОЧЕТАНИИ
ВОСПАЛЕНИЯ ПЛАЦЕНТЫ И ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНОЙ АНЕМИИ БЕРЕМЕННЫХ
Илика В. В.**

Резюме. Гистохимическим методом, с помощью нингидриновошифововской реакции на свободные аминокислоты белков методом А. Yasuma и Т. Ichikava и путем компьютерной микроденситометрии, были установлены количественные характеристики ограниченного протеолиза в эндотелиоцитах кровеносных сосудов плаценты при сочетании острого или хронического воспаления плаценты с железодефицитной анемией беременных. Было выяснено, что железодефицитная анемия беременных не сопровождается изменений показателей оптической плотности гистохимической окраски на свободные аминокислоты белков в эндотелиоцитах хориальной и базальной пластинки плаценты по сравнению с физиологической беременностью. При острой, а также хронической форме хориоамнионита и базального децидуита в среднем растут количественные показатели ограниченного протеолиза по сравнению с физиологической беременностью и железодефицитной анемией беременных без воспаления. Та же тенденция наблюдается и в сочетании воспаления с железодефицитной анемией беременных.

Ключевые слова: ограниченный протеолиз, воспаление плаценты, железодефицитная анемия беременных, эндотелиоциты.

UDC 611-013.85:618.39-021.3

**Quantitative Characteristics of the Limited Proteolysis in Endotheliocytes of Placental Blood
Vessels in Pregnant Women with Afterbirth Inflammation Accompanied by Iron-Deficiency Anemia
Ilika V. V.**

Abstract. Our previous works reveal the results of quantitative studies on the determination of the degree of oxidative modification of proteins, the peculiarities of limited proteolysis in case of afterbirth inflammation accompanied by iron-deficiency anemia in pregnant women are not yet elucidated and this issue is perspective for complete understanding of histochemical properties of proteins in the placental structures.

The purpose of the study is to determine quantitative characteristics of limited proteolysis in endothelial cells of the placenta blood vessels when afterbirth inflammation is accompanied by iron-deficiency anemia in pregnant women by means of histochemical technique.

Materials and methods. We studied 198 placentas to compare the placentas during physiological pregnancy and the observation of iron-deficiency anemia in pregnant women without afterbirth inflammation.

After formalin fixation of the material and paraffin coating, histochemical techniques were performed on serial histological sections of 5 µm thick applying a ninhydrin-Schiff reaction to free amino groups of proteins using A. Yasuma and T. Ichikava method. Digital copies of the image were received, followed by further analysis in the medium of ImageJ computer program. Arithmetic meaning and its error were calculated. We also checked the differences in the average trends using the odd Student's criterion.

Results and Discussion. Average indices of histochemical staining on free amino groups of proteins in pregnant women with iron-deficiency anemia are statistically close to placental indices of physiological pregnancy.

In endothelial cells of blood vessels, according to average values of optical density of staining, the most intensively limited proteolysis increases in case of the acute and chronic form of chorioamnionitis, in comparison with the indices of physiological pregnancy and iron-deficiency anemia in pregnant women without inflammation. Somewhat lower, but with high probability, indices of limited proteolysis increase with acute and chronic basal deciduitis. It should be noted that afterbirth inflammation accompanied by anemia was characterized by higher meaning values than without it.

Conclusions. Iron-deficiency anemia in pregnant women accompanies no changes in the optical density of histochemical staining on the free amino groups of proteins in the endothelial cells of the chorion and basal lamina of the placenta in comparison with physiological pregnancy. In the acute and chronic form of chorioamnionitis and basal deciduitis average quantitative indicators of limited proteolysis increase compared to physiological pregnancy and non-inflammatory iron-deficiency anemia in pregnant women. The same trend is observed when inflammation is accompanied by iron-deficiency anemia in pregnant women.

Keywords: limited proteolysis, inflammation of the placenta, iron-deficiency anemia in gravidas, endothelial cells.

Стаття надійшла 25.11.2017 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/JMBS03.01.040

УДК 612-084:[615.37+618.11-007.87]

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

ЗМІНА КОНЦЕНТРАЦІЇ ЛЕПТИНУ В ОВАРІЕКТОМОВАНИХ ЩУРІВ ІЗ МЕТАБОЛІЧНИМ СИНДРОМОМ ЗА УМОВ ВВЕДЕННЯ СПОЛУК З ІМУНОМОДУЛЮЮЧОЮ АКТИВНІСТЮ

¹Національний фармацевтичний університет, Харків, Україна

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

kozarval@gmail.com

Було досліджено вплив сполук із імуномодуючими властивостями левамизолу та похідного левамизолу-308 (ПЛ-308) на рівень лептину у оварієктомованих щурів із метаболічним синдромом (МС). Індукцію МС розпочинали через 2 тижні після хірургічного втручання шляхом утримання тварин на високоуглеводній дієті, яка забезпечувалася вільним доступом щурів до 30% розчину сахарози в якості питної води протягом 5 тижнів. Встановлено, що гіпоестрогенія призвела до зниження рівня лептину. При поєднанні дефіциту естрогенів із МС рівень лептину залишався таким же низьким, як і у оварієктомованих щурів без МС. Введення левамизолу та ПЛ-308 сприяло підвищенню рівня лептину, що свідчить про покращення метаболічного стану тварин на фоні імуномодуляції.

Ключові слова: левамизол, похідне левамизолу ПЛ-308, лептин, метаболічний синдром, дефіцит естрогенів.

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. Менопауза характеризується змінами гормонального статусу, в першу чергу зниженням рівня естрогенів. Саме з прогресуючою втратою естрогенів пов'язано підвищення ризику розвитку у жінок в постменопаузі ожиріння, діабету і серцево-судинних захворювань. Результати епідеміологічних досліджень свідчать, що захворювання серцево-судинної системи є відповідальними за третину усіх смертей жінок у світі та половину усіх смертей жінок у віці понад 50 років [1]. Головним фактором ризику серцево-судинної патології у жінок цієї вікової категорії вважають метаболічний синдром

(МС), незалежним предиктором компонентів якого визнано менопаузу [2].

Одним із гормонів/адипокінів, що секретує жирова тканина, є лептин, який відіграє важливу роль в центральному контролі енергетичного метаболізму, а також володіє багатьма плейотропними ефектами в різних фізіологічних системах [3]. При дослідженні ролі лептину в метаболічних процесах виявлено тісний зв'язок із інсулінорезистентністю та абдомінальним ожирінням, основними складовими МС. Показано, що інсулін може регулювати синтез лептину адипоцитами, а хронічна гіперінсулінемія, яка є характерною для постменопаузального МС, збільшує секрецію лептину [4].

Одна із периферичних функцій лептину полягає у взаємодії між енергетичним обміном і імунною системою, тому йому відводять важливу роль у новій області – імунометаболічній [5]. Лептинові рецептори експресуються на усіх клітинах імунної системи, а регуляторні ефекти лептину включають вплив на фактори як вродженої, так і адаптивної імунної відповіді. Зниження концентрації лептину в плазмі під час голодування призводить до порушення імунної функції. І навпаки, підвищені рівні циркулюючого лептину при ожирінні, вносять вклад в запальний стан низької інтенсивності, що робить людей із ожирінням більш сприйнятливими до підвищеного ризику розвитку серцево-судинних захворювань, діабету, дегенеративних, аутоімунних захворювань і раку [6].

Рівень лептину має також взаємозв'язок із рівнем естрогенів, проте він не такий однозначний. В ряді досліджень вказано, що дефіцит естрогенів знижує рівні лептину, в більшості інших досліджень не виявлено відмінностей в рівнях лептину між періодами пре- і постменопаузи у жінок при зіставленні з індексом маси тіла. В других дослідженнях показано збільшення рівня лептину з часом, проте він корелюван також із збільшенням маси тіла

Введення 17 β -естрадіолу оварієктомованим тваринам покращувало чутливість гіпофіза до лептину [7].

На сьогодні досить активно вивчається роль лептину у модулюванні не лише метаболічних, енергетичних, а й імунологічних ефектів, в тому числі і як можливої цілі для втручання в імунометаболічно опосередковану патофізіологію. Тому вивчення впливу сполук із імунomodуючими властивостями на рівень лептину за умов дефіциту естрогенів є актуальним напрямком досліджень.

В лабораторії синтезу гормоноподібних сполук ДУ «ІПЕП ім. В.Я. Данилевського НАМНУ» (м. Харків) було синтезовано сполуку похідне левамізолу-308 (ПЛ-308), яка за даними гострої токсичності відповідає 5 класу токсичності (практично нетоксичні сполуки), тоді як левамізол – 4 класу (мало токсичні сполуки). Раніше нами були досліджені імунomodуючі властивості сполуки в умовах *in vitro* та *in vivo*.

Метою роботи було дослідження впливу левамізолу та його похідного ПЛ-308 на концентрацію лептину у щурів із МС на тлі дефіциту естрогенів.

Об'єкт і методи дослідження. Досліди проведено на 3-місячних білих щурах-саміцях лінії Вістар. Гіпоестрогенію відтворювали шляхом двосторонньої оварієктомії 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 тижнів. Усі групи тварин знаходилися на звичайному раціоні віварію.

Було сформовано 5 груп тварин: 1 група – інтактний контроль; 2 група – оварієктомовані щури («Оварієктомія»); 3 група – оварієктомовані щури, які отримували 30% розчин сахарози і плацебо («Оварієктомія + ВВД + плацебо»); 4 група – оварієктомовані щури, які отримували 30% розчин сахарози та левамізол у дозі 2,5 мг/кг маси тіла («Оварієктомія + ВВД + Левамізол»); 5 група – оварієктомовані щури, які отримували 30% розчин сахарози та ПЛ-308 у дозі 4,0 мг/кг маси тіла («Оварієктомія + 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.

Метаболічний синдром у тварин був верифікований за даними внутрішньочеревинного тесту толерантності до глюкози (ВЧТТГ), який вважають одним із об'єктивних непрямих методів оцінки інсулінорезистентності, та масою тіла. Стан глюкозного гомеостазу оцінювали за показниками базальної глікемії та ВЧТТГ (3 г глюкози на 1 кг маси тіла). Вміст глюкози у крові визначали глюкозооксидазним методом за допомогою ферментативного аналізатора глюкози «Ексан-Г». Площу під глікемічними

кривими (ППК) визначали за допомогою комп'ютерної програми «Mathlab». Концентрацію лептину визначали методом імуноферментного аналізу на аналізаторі «Stat Fax 2100» (USA) за допомогою наборів фірми Diameb (USA).

Утримання та маніпуляції з тваринами проводили згідно з положенням «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах» (Київ, 2001).

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 критерій Ньюмена-Кейлса, критерій Дана. Критичний рівень значущості при перевірці статистичної гіпотези приймали на рівні 0,05.

Результати досліджень та їх обговорення.

Встановлено, що утримання оварієктомованих тварин на ВВД супроводжувалося вірогідним порушенням толерантності до вуглеводів та збільшення маси тіла ($p \leq 0,05$), важливих складових МС (табл.). Введення сполук із імунomodуючими властивостями не впливало значуще на масу тіла тварин, проте нормалізувало ППК ($p \leq 0,05$), тобто левамізол та його похідне ПЛ-308 зменшували прояви інсулінорезистентності в оварієктомованих тварин із МС.

Отримані результати співпадають з іншими дослідженнями, які показали, що левамізол в умовах *in vivo* проявляє тимомиметичну дію (Goldstein G., 1978), що сприяє збільшенню рецепторів до інсуліну на інсулінозалежних клітинах, до яких, зокрема, належать адипоцити, що може зменшувати прояви інсулінорезистентності.

У групі тварин «Оварієктомія» та «Оварієктомія + ВВД + плацебо» зафіксовано зниження концентрації лептину в сироватці крові по відношенню до інтактних тварин у вигляді тенденції (відповідно $8,20 \pm 0,15$ нг/мл та $8,10 \pm 0,10$ нг/мл проти $9,00 \pm 0,30$ нг/мл; $0,05 < p < 0,1$). Результат у вигляді тенденції може бути обумовлений незначною тривалістю експерименту.

Зниження концентрації лептину у щурів груп «Оварієктомія» та «Оварієктомія + ВВД + плацебо» може бути пов'язано саме з формуванням/розвитком інсулінорезистентності [4], на що вказує збільшення площі під глікемічною кривою у цих тварин.

Введення левамізолу та ПЛ-308 підвищувало концентрацію лептину в сироватці крові оварієктомованих щурів із МС у порівнянні з тваринами груп «Оварієктомія» та «Оварієктомія + ВВД + плацебо» ($p \leq 0,05$), і їх показники достовірно не відрізнялися від значень у групі інтактних тварин. У роботі [9] продемонстровано, що у постменопаузальних жінок із надлишковою масою тіла без діабету рівні лептину не були пов'язані з підвищеним ризиком ішемічної хвороби серця (ІХС), тоді як у групі з

Таблиця – Показники площі під глікемічною кривою та приросту маси тіла у оварієктомованих тварин на тлі метаболічного синдрому та введення левамізолу і ПЛ- 308, $(\bar{x} \pm S_{\bar{x}})$, (Me, min÷max)

Група тварин	n	ППК, ммоль/л хв	Приріст маси тіла, %		Лептин, нг/мл
			Me	min÷max	
Інтактний контроль	5	528,00±10,60	16,67	5,56÷37,93	9,00±0,30
Оварієктомія	5	630,00±56,04 ¹⁾	29,55 ¹⁾	17,50÷48,15	8,20±0,15 ¹⁾
Оварієктомія +ВВД+ плацебо	5	731,16±29,98 ^{1) 2)}	37,84 ²⁾	30,77÷80,65	8,10±0,10 ¹⁾
Оварієктомія +ВВД+ Левамізол	6	533,10±16,38 ³⁾	35,55	21,43÷42,42	11,30±0,80 ^{2) 3)}
Оварієктомія +ВВД+ ПЛ-308	6	572,50±18,30 ³⁾	31,78	26,83÷38,64	10,00±0,80 ^{2) 3)}

Примітки: ¹⁾ Зміни у вигляді тенденції у порівнянні з показниками групи «Інтактний контроль», 0,05<p<0,1;

¹⁾ Статистично значущі відмінності у порівнянні з даними для групи «Інтактний контроль», p≤0,05; ²⁾ Статистично значущі відмінності у порівнянні з даними для групи «Оварієктомія», p≤0,05; ³⁾ Статистично значущі відмінності у порівнянні з даними для групи «Оварієктомія + ВВД + плацебо», p≤0,05.

діабетом і порушеною толерантністю до вуглеводів низькі рівні лептину були асоційовані з ризиком ІХС і смертністю від серцево-судинних захворювань. У той же час, при ожирінні, яке підвищує ризик гіпертрофії лівого шлуночка, більш високі рівні лептину корелюють із більш сприятливими значеннями ряду показників структури і функції лівого шлуночка.

Як відомо, левамізолу притаманні виразні імунomodulatory ефекти [8], що може бути одним із факторів підвищення рівня лептину в оварієктомованих тварин із МС. Отже, левамізол та його похідне ПЛ-308 підвищуючи рівень лептину, можливо, можуть зменшувати ризик ІХС за умов поєднання інсулінорезистентності з гіпоестрогенією.

Таким чином, дослідження продемонструвало позитивний вплив сполук із імунomodulatory властивостями на визначені показники у оварієктомованих щурів із МС. За ефективністю похідне левамізолу ПЛ-308 не відрізнялося від дії препарату порівняння левамізолу, що свідчить про перспективність подальшого вивчення сполуки. Зважаючи на тісні взаємозв'язки між імунною та ендокринною системами, можна припустити, що нормалізація функціональних можливостей імунної системи при

МС на тлі гіпоестрогенії за умов застосування оригінальної сполуки ПЛ-308 матиме позитивний вплив на стан ендокринної регуляції в жировій тканині та зменшення проявів МС.

Висновки

1. Дефіцит естрогенів у поєднанні з високовуглеводною дієтою спричиняють розвиток інсулінорезистентності та зростання маси тіла, основними проявами метаболічного синдрому.
2. Дефіцит естрогенів являється самостійним чинником зниження концентрації лептину в сироватці крові тварин. Поєднання гіпоестрогенії з метаболічним синдромом додатково не вплинуло на рівень лептину.
3. Левамізол та ПЛ-308 покращують метаболічний стан тварин, про що свідчить нормалізація концентрації лептину та зменшення інтолерантності до вуглеводів.

Перспективи подальших наукових досліджень. Отримані дані свідчать про перспективність подальшого вивчення впливу фармакологічних засобів із імунomodulatory властивостями на патогенетичні складові постменопаузальних метаболічних розладів.

Конфлікт інтересів: відсутній.

References

1. Ghantous CM, Azrak Z, Hanache S, Abou-Kheir W, Zeidan A. Differential Role of Leptin and Adiponectin in Cardiovascular System. *International Journal of Endocrinology*. 2015; 2015: Article ID 534320, 13 pages. <http://dx.doi.org/10.1155/2015/534320>.
2. Maturana MA, Franz RF, Metzendorf M, da Silva TR, Spritzer PM. Subclinical cardiovascular disease in postmenopausal women with low/medium cardiovascular risk by the Framingham risk score. *Maturitas*. 2015; 81 (2): 311-6. PMID: 25869902. DOI: 10.1016/j.maturitas.2015.03.012.
3. Abella V, Scotecce M, Conde J, Pino J, Gonzalez-Gay MA, Gómez-Reino JJ, Mera A, Lago F, Gómez R, Gualillo O. Leptin in the interplay of inflammation, metabolism and immune system disorders. *Nature Reviews Rheumatology*. 2017; 13 (2): 100-9. PMID: 28053336. DOI: 10.1038/nrrheum.2016.209.
4. Chedraui P, Pérez-López FR, Escobar GS, Palla G, Montt-Guevara M, Cecchi E, Genazzani AR, Simoncini T. Circulating leptin, resistin, adiponectin, visfatin, adiponin and ghrelin levels and insulin resistance in postmenopausal women with and without the metabolic syndrome. *Maturitas*. 2014; 79 (1): 86-90. PMID: 25015014. DOI: 10.1016/j.maturitas.2014.06.008.
5. Pérez-Pérez A, Vilariño-García T, Fernández-Riejos P, Martín-González J, Segura-Egea JJ, Sánchez-Margalet V. Role of leptin as a link between metabolism and the immune system. *Cytokine & Growth Factor Reviews*. 2017; 35: 71-84. PMID: 28285098. DOI: 10.1016/j.cytogfr.2017.03.001.
6. Procaccini C, La Rocca C, Carbone F, De Rosa V, Galgani M, Matarese G. Leptin as immune mediator: Interaction between neuroendocrine and immune system. *Developmental & Comparative Immunology*. 2017; 66: 120-9. PMID: 27288847. DOI: 10.1016/j.dci.2016.06.006.

7. Yin C, Kang L, Lai C, Zhou J, Shi B, Zhang L, Chen H. Effects of 17 β -estradiol on leptin signaling in anterior pituitary of ovariectomized rats. *Experimental Animals*. 2017; 66 (2): 159-166. PMID: PMC5411302. doi: 10.1538/expanim.16-0087.
8. Lai X, Pei Q, Song X, Zhou X, Yin Z, Jia R, Zou Y, Li L, Yue G, Lia X, Yin L, Lv C, Jing B. The enhancement of immune function and activation of NF- κ B by resveratrol-treatment in immunosuppressive mice. *International Immunopharmacology*. 2016; 33: 42-7. PMID:26854575. DOI: 10.1016/j.intimp.2016.01.028.
9. Mackey RH, McTigue KM, Chang YF, Barinas-Mitchell E, Evans RW, Tinker LF, Lewis CE, Manson JE, Stefanick ML, Howard BV, Phillips LS, Liu S, Kulick D, Kuller LH. Lipoprotein particles and size, total and high molecular weight adiponectin, and leptin in relation to incident coronary heart disease among severely obese postmenopausal women: The Women's Health Initiative Observational Study. *BBA Clinical*. 2015; 3: 243-50. PMID: 25825692. PMID: PMC4375554. DOI: 10.1016/j.bbacli.2015.03.005.

УДК 612-084:[615.37+618.11-007.87]

ИЗМЕНЕНИЕ КОНЦЕНТРАЦИИ ЛЕПТИНА У ОВАРИЭКТОМИРОВАННЫХ КРЫС С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ ПРИ ВВЕДЕНИИ СОЕДИНЕНИЙ С ИММУНОМОДУЛИРУЮЩЕЙ АКТИВНОСТЬЮ

Козарь В. В., Еременко Р. Ф., Должикова О. В., Горбенко Н. И.,
Кудря М. Я., Яременко Ф. Г.

Резюме. Было исследовано влияние соединений с иммуномодулирующими свойствами левамизола и производного левамизола-308 (ПЛ-308) на уровень лептина в овариэктомированных крыс с метаболическим синдромом (МС). Индукцию МС начинали через 2 недели после хирургического вмешательства путем удержания животных на высокоуглеводной диете, которая обеспечивалась свободным доступом крыс до 30% раствора сахарозы в качестве питьевой воды в течение 5 недель. Установлено, что гипоестрогенность привела к снижению уровня лептина. При сочетании дефицита эстрогенов с МС уровень лептина оставался таким же низким, как и в овариэктомированных крыс без МС. Введение левамизола и ПЛ-308 способствовало повышению уровня лептина, что свидетельствует об улучшении метаболического состояния животных фоне иммуномодуляции.

Ключевые слова: левамизол, производное левамизола ПЛ-308, лептин, метаболический синдром, дефицит эстрогенов.

UDC 612-084:[615.37+618.11-007.87]

Changing of Leptin Concentration in Ovariectomized Rats with Metabolic Syndrome in the Conditions of Immune Activity Compounds Administration

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

Abstract. Today the role of leptine in modulating methabolic, energetic and immune effects is actively studied. The effect of compounds with immunomodulating properties on the course of the metabolic syndrome (MS) in combination with hypoestrogeny has not been sufficiently studied today. 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" (Kharkiv, Ukraine) we have synthetically produced 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, when the levamisole corresponds to the class 4 (low-toxic compounds).

The purpose of research is to investigate the effect of levamisole and its derivative PL-308 on the leptin concentration in rats with MS against a background of estrogen deficiency.

The object and methods of research. The tests are made on the 3-month white female rats of the line Vistar. We reproduced the hypoestrogeny 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 weeks.

Insulin resistance was determined by the parameters of the area under the glycemic curve, body weight and leptin level (by ELISA method) in the ovariectomized female rats with MS in conditions of administration of compounds with immunomodulatory properties such as levamisole and its derivative PL-308. The compounds were administered for 5 weeks by the means of a gavage.

Results and discussion. The combination of the hypoestrogeny with the MS causes the carbohydrate intolerance and body mass increase with the animals. The administration of immunomodulatory compounds didn't influence on the animals body mass but normalized the square of glycemic curve. The hypoestrogeny causes the decrease of the leptine level. The combination of the estrogen deficit with MS doesn't influence the index further. The administration of levamisole and PL-308 has promoted the increase of the leptine level.

Conclusions. The levamisole and its derivative PL-308 have improved the metabolic conditions with the animals which is proved by the leptine level increase and the carbohydrates intolerance decrease.

Keywords: levamisole, levamisole derivate PL-308, leptin, metabolic syndrome, deficiency of estrogens.

Стаття надійшла 12.11.2017 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs03.01.044

УДК 618.11/.16-091-053.13-02:618.3(043.5)

*Купріянова Л. С., Міненко О. В., Ковальчук М. В.,
Брильов А. О., Біла А. А.*

МОРФОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ БУДОВИ ЯЄЧНИКІВ ПЛОДІВ ЗІ СТРОКОМ ГЕСТАЦІЇ 37–42 ТИЖНІ ВІД МАТЕРІВ, ПЕРЕБІГ ВАГІТНОСТІ У ЯКИХ УСКЛАДНЕНИЙ ХРОНІЧНОЮ ІНФЕКЦІЄЮ НИЖНІХ СТАТЕВИХ ШЛЯХІВ

Чорноморський національний університет ім. Петра Могили, Миколаїв, Україна

lara_kupriyanova@ukr.net

Комплекс гістологічних, імуногістохімічних, морфометричних і статистичних досліджень дозволив встановити особливості будови яєчників плодів від матерів з хронічною інфекцією нижніх статевих шляхів на терміні гестації 37–42 тижні. Показано вірогідне зниження основних органометричних та морфометричних показників в яєчниках плодів від матерів з ускладненою вагітністю відповідно до таких у плодів від здорових матерів. Виявлено, що описані структурно – функціональні порушення в яєчниках плодів від матерів з хронічною інфекцією нижніх статевих шляхів є основною ланкою в патогенезі розладів гермінативної функції жіночого організму, а також в формуванні синдрому поліорганної ендокринопатії у подальшому онтогенезі.

Ключові слова: яєчник, фолікул, плід, вагітність, хронічна інфекція, гермінативна функція, нижні статеві шляхи.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дослідження є фрагментом комплексних науково-дослідницьких тем кафедри патологічної анатомії Харківського національного медичного університету МОЗ України «Патоморфологічні особливості формування плоду і новонародженого під впливом патології матері» (№ державної реєстрації 0110U001805, 2010–2014 р.р.); «Вплив плодово-материнської інфекції на ембріогенез та фетогенез нащадків (клініко-морфологічне дослідження)» (№ державної реєстрації 0115U000987, 2015–2019 р.р.), які входять в координаційний план пріоритетних напрямів, затверджений Міністерством охорони здоров'я України.

Вступ. Із появою сучасних більш інформативних методів діагностики з розширенням спектру вивчених збудників підвищилась значимість внутрішньоутробних інфекцій в структурі перинатальної смертності і захворюваності [1]. Згідно з сучасними даними інфекційна патологія проявляється в 50–60% випадків серед госпіталізованих доношених

новонароджених і у 70% недоношених новонароджених [2]. В 40% спостережень інфекція є основною причиною смерті новонароджених. Прихований чи субклінічний перебіг інфекційного процесу призводить до несвоечасної діагностики і лікування захворювання вагітної. Важливим є також той факт, що немає прямої залежності між тяжкістю інфекційного процесу у матері і плода. А тому інфекція легкої безсимптомної форми (прихована інфекція) у вагітної може призвести до тяжких ушкоджень у плоду чи теж послужити причиною летального кінця. Показано, що первинне інфікування під час вагітності підвищує ризик ушкодження плоду на 30–50%, а форма інфекції зі слабким перебігом призводить до розвитку тяжкої соматичної патології у новонароджених і дітей у майбутньому в 80% спостережень [3]. Незважаючи на наведені дані, вплив інфекційної патології матері на закладку і формування органів жіночої статеві системи плодів досі не проводився.

Мета дослідження – визначити морфологічні особливості будови яєчників плодів зі строком гестації 37–42 тижні від матерів, перебіг вагітності у яких був ускладненим хронічною інфекцією нижніх статевих шляхів.

Матеріал і методи дослідження. Основна група представлена 15 плодами від матерів, перебіг вагітності у яких був ускладненим хронічною інфекцією нижніх статевих шляхів. Групу порівняння склали 15 плодів від матерів, перебіг вагітності у яких, за даними медичної документації, був фізіологічним. Всі плоди загинули інтранатально на терміні гестації 37–42 тижні. Причиною загибелі плодів стало гостре порушення матково-плацентарного кровообігу (передчасне відшарування нормально розташованої плаценти, патологія пуповини).

Матеріалом дослідження були яєчники плодів.

Методи дослідження: органометричні, гістологічні, імуногістохімічні, морфометричні, статистичні.

Проведені дослідження повністю відповідають законодавству України принципам Хельсинської декларації прав людини, Конвенції Союзу Європи стосовно прав людини і біомедицини (підтверджено рішенням комісії з біоетики, протокол № 3, 2006 р.).

Робота була проведена відповідно до вимог і норм «Інструкції щодо проведення судово-медичної експертизи» (наказ МОЗ України № 6 від 17.01.1995 р.), типового положення стосовно питань етики МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р.

Органометричним методом встановлено середні показники маси яєчників плодів досліджуваних груп.

Шматочки тканини яєчників плодів проводили по спиртах різної концентрації, після чого фіксували в 10% розчині нейтрального формаліну і заливали в парафін. З парафінових блоків робили зрізи товщиною 1–3 мкм [4]. Для проведення гістологічного дослідження зрізи фарбували гематоксиліном та еозином, пікрофуксіном за ван-Гизон). З метою вивчення імуногістохімічних особливостей будови яєчників проводили непрямий метод Кунса та пероксидазний метод з використанням моноклональних антитіл (МКАТ) до колагенів I, IV і III типів [5, 6].

Морфометричним методом обчислено середні показники відносних об'ємів мозкової та коркової речовини, інтерстиціальної та фолікулярної тканини фетальних гонад, показники кількості статевих клітин в яєчниках плодів, показники кількості основних форм фолікулів.

Статистичне дослідження проведене на мікроскопі Olympus BX-41 з використанням програм DP-Soft 4 (Version 3:1) і Microsoft Excel [7, 8] з обчисленням середньої арифметичної, середнього квадратичного відхилення, вірогідності різниці, середньої помилки середньої арифметичної [7, 8].

Результати дослідження та їх обговорення.

У всіх випадках розташування яєчників плодів було типовим. А саме: горизонтально по відношенню до бічної стінки малого тазу, прилягаючи до петель повздожнього кишковика, задньої поверхні тіла матки та передньої поверхні повздожнього м'язу.

Форма гонад плодів була стрічкоподібною, рідше – овальною. Поверхня органів була рівною у плодів групи порівняння; нерівною, подекуди з невеличкими втягненнями глибиною до 0,1 см – у плодів основної групи. Тканина яєчників плодів досліджуваної групи була сірувато – синюшною з поверхні, сірувато-рожевого кольору – на розрізі. Середні показники маси яєчників сягали таких значень: у плодів групи порівняння – $3,06 \pm 0,1111 \times 10^{-3}$ кг, у плодів основної групи – $2,74 \pm 0,11 \times 10^{-3}$ кг. Аналізуючи дані показники, можна прийти до висновку, що маса органів у плодів від матерів з ускладненою вагітністю

знижена по відношенню до такої у плодів від здорових матерів.

Оглядове мікроскопічне дослідження не виявило суттєвої різниці в будові яєчників плодів досліджуваних груп. Так, всі гонади представлені корковою та мозковою речовиною, з чіткою межею між ними. Всі органи вкриті клітинами покривного епітелію, під яким розташована білкова оболонка, в складі якої превалюють сполучнотканинні волокна.

Встановлені морфометричним методом показники відносних об'ємів коркової і мозкової речовини наведено в **таблиці 1**.

Таблиця 1 – Показники відносних об'ємів коркової і мозкової речовини в яєчниках плодів досліджуваних груп, (%)

Група	Коркова речовина	Мозкова речовина
Група порівняння	61,12±2,10	38,88±1,41
Основна група	56,81±2,00*	43,19±1,51*

Примітка: $p \leq 0,05$ відносно до групи порівняння.

Дані **таблиці 1** свідчать про вірогідне зниження показника відносного об'єму коркової речовини і підвищення показника відносного об'єму мозкової речовини в яєчниках плодів від матерів з хронічною інфекцією нижніх статевих шляхів відповідно до таких показників в яєчниках плодів від матерів з фізіологічною вагітністю.

Структура фолікулярного компоненту яєчників плодів групи порівняння переважно представлена первинними і примордіальними фолікулами, інші форми фолікулів визначаються у вигляді поодиноких форм, а в деяких полях зору взагалі не виявляються. Натомість в яєчниках плодів основної групи виявлено велику кількість зростаючих, кистозно – атретичних і зріючих фолікулів (**рис. 1**).

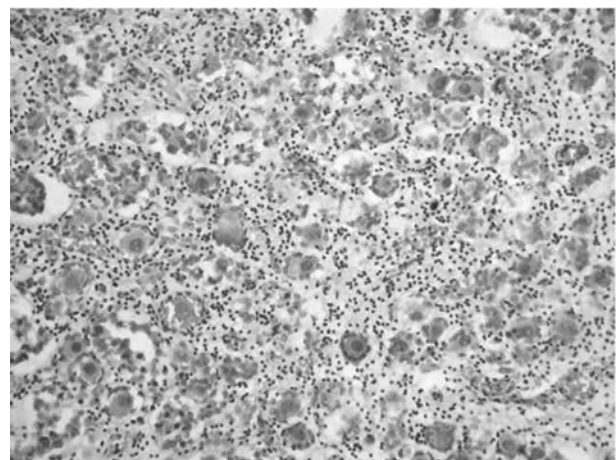


Рис. 1. Яєчник плода основної групи на терміні гестації 37–42 тижні. Поодинокі первинні і примордіальні фолікули в корковому шарі яєчника плода. Забарвлення гематоксиліном та еозином, $\times 400$

Таблиця 2 – Показники кількості основних форм фолікулів в яєчниках плодів досліджуваних груп, (екз. в полі зору)

Група	Первинні фолікули	Примордіальні фолікули	Кистозно-атретичні фолікули	Зростаючі фолікули	Зріючі фолікули
Група порівняння	38,17±0,36	24,25±0,49	0,86±0,03	0,89±0,03	0,87±0,03
Основна група	31,18±1,09*	19,18±0,32*	11,74±0,41*	2,19±0,08*	1,52±0,05*

Примітка: $p \leq 0,05$ відносно до групи порівняння.

Показники кількості фолікулів в яєчниках плодів досліджуваних груп представлені в **таблиці 2**.

Наведені в **таблиці 2** дані свідчать про вірогідне зниження показників кількості первинних і примордіальних фолікулів, а також підвищення показників кількості кистозно-атретичних, зростаючих і зріючих фолікулів в яєчниках плодів від матерів з хронічною інфекцією нижніх статевих шляхів відносно до таких в яєчниках плодів від здорових матерів. Стадійність розвитку фолікулів не порушена у всіх випадках. Але вказані зміни в яєчниках плодів основної групи є ознаками нерівномірності зросту і дозрівання фолікулів.

В корковому шарі фетальних гонад розташовані статеві клітини, більшість з яких в яєчниках плодів від матерів з ускладненою вагітністю у стані дистрофічних змін. Середні показники кількості статевих клітин досягли таких значень: в яєчниках плодів групи порівняння – 15,29±0,54 екз. в полі зору, в яєчниках плодів основної групи – 11,62±0,41 екз. в полі зору. Порівнюючи дані показники, можна сказати, що кількість статевих клітин в яєчниках плодів основної групи вірогідно знижена відносно до такої в яєчниках плодів групи порівняння.

Описані особливості будови фолікулярного компоненту, а також виявлене за допомогою забарвлення пікрофуксіном за ван-Гізон масивне розростання сполучної тканини в основних компонентах органу в яєчниках плодів від матерів з ускладненою вагітністю призводять до зміни показників відносних об'ємів інтерстиціальної і фолікулярної тканини. Так, середні показники відносного об'єму інтерстиціальної тканини сягають значень: в яєчниках плодів групи порівняння – 32,82±1,15%, в яєчниках основної групи – 37,48±1,31%; показники відносного об'єму фолікулярної тканини дорівнюють: в яєчниках плодів групи порівняння – 67,28±2,35%, в яєчниках плодів основної групи – 62,52±2,19%. Наведені показники свідчать про вірогідне збільшення відносного об'єму інтерстиціальної тканини і вірогідне зниження відносного об'єму фолікулярної тканини в яєчниках плодів від матерів з хронічною інфекцією нижніх статевих шляхів відносно до таких в яєчниках плодів від здорових матерів.

Імуногістохімічне дослідження виявило такі особливості в базальних мембранах фолікулів яєчників плодів досліджуваних груп: якщо в групі порівняння в базальних мембранах фолікулів прева-

лює колаген IV типу, то в яєчниках плодів основної групи – світіння колагену IV типу проявляється у вигляді дрібних осередків зі зниженою інтенсивністю, а колаген III типу – у вигляді інтенсивного лінійного світіння. Показники інтенсивності світіння колагенів IV і III типів в базальних мембранах фолікулів в яєчниках плодів досліджуваних груп наведено в **таблиці 3**.

Таблиця 3 – Показники інтенсивності світіння колагенів в структурі базальних мембран фолікулів в яєчниках плодів досліджуваних груп, (умов. од. опт. щільн.)

Група	Колаген IV типу	Колаген III типу
Група порівняння	1,67±0,06	0,52±0,02
Основна група	0,78±0,03*	1,27±0,04*

Примітка: $p \leq 0,05$ відносно до групи порівняння.

Таким чином, дані **таблиці 3** свідчать про вірогідне підвищення інтенсивності світіння колагену III типу і вірогідне зниження інтенсивності світіння колагену IV типу в структурі базальних мембран фолікулів в яєчниках плодів від матерів з ускладненою вагітністю. Отримані дані свідчать про порушення структури сполучної тканини, що в свою чергу обумовлює сповільнення процесу дозрівання фолікулів в яєчниках плодів основної групи.

Надлишкове розростання сполучної тканини спостерігається як в мозковій, так і в корковій речовині яєчників плодів основної групи порівняно з яєчниками плодів групи порівняння (**рис. 2**).

Показники інтенсивності світіння колагенів I і III типів в структурі сполучної тканини яєчників плодів досліджуваних груп наведено в **табл. 4**.

Аналізуючи дані **таблиці 4**, можна сказати, що в яєчниках плодів від матерів з хронічною інфекцією нижніх статевих шляхів порівняно з яєчниками

Таблиця 4 – Показники інтенсивності світіння колагенів в структурі сполучної тканини в яєчниках плодів досліджуваних груп, (умов. од. опт. щільн.)

Група	Колаген I типу	Колаген III типу
Група порівняння	4,48±0,16	1,92±0,07
Основна група	3,08±0,11*	5,71±0,19*

Примітка: $p \leq 0,05$ відносно до групи порівняння.

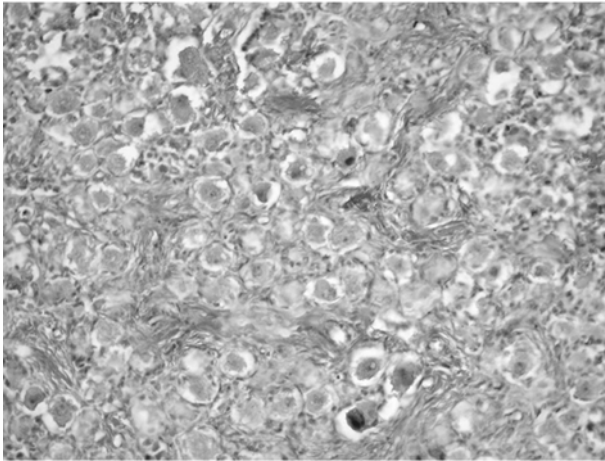


Рис. 2. Яєчник плода основної групи на терміні гестації 37–42 тижні. Масивне розростання сполучної тканини в корковому шарі яєчника. Забарвлення пікрофуксином за ван-Гізона, x200

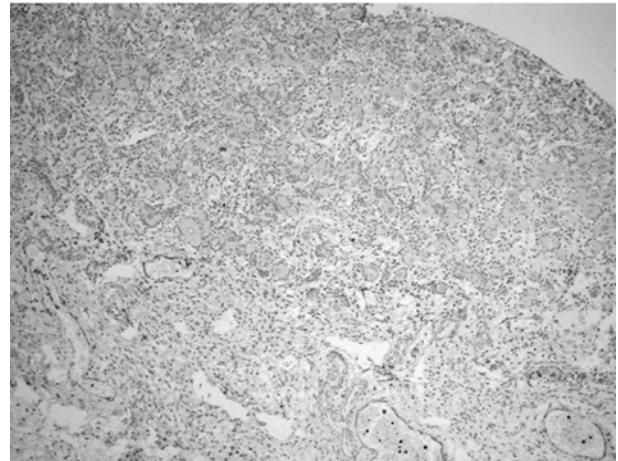


Рис. 3. Яєчник плода основної групи на терміні гестації 37–42 тижні. Імуногістохімічний метод з використанням МКАт до колагену III типу, x200

плодів від матерів з фізіологічною вагітністю має місце порушення дозрівання колагену I типу й превалювання незрілого колагену III типу (рис. 3).

В корковій та мозковій речовині в яєчниках плодів основної групи має місце дифузна клітинна інфільтрація, у складі якої превалюють плазмоцити, лімфоцити, фібробласти та лейкоцити.

За даними літератури, встановлені особливості будови яєчників плодів від матерів з хронічною інфекцією нижніх статевих шляхів на терміні гестації 37–42 тижні обумовлені, по-перше, плацентарною дисфункцією, по-друге, реплікацією збудника, що посилює явища гіпоксії [9]. Як відомо, гіпоксія призводить до підсилення колагеноутворення, що в органах і системах плодів проявляється порушенням дозрівання колагенів і превалюванням незрілого колагену III типу [10]. Розлади колаген-синтезуючої функції яєчників сприяють порушенню формування основних компонентів органу і дозрівання фолікулів [11]. Реплікація збудника, в свою чергу, стимулює загибель статевих клітин шляхом апоптозу [12, 13].

Таким чином, в статті наведено основні структурні зміни в яєчниках плодів з терміном гестації 37–42 тижні від матерів, перебіг вагітності у яких був ускладненим хронічною інфекцією нижніх статевих шляхів. Описані особливості структури фетальних органів сприятимуть порушенню гермінативної функції жіночого організму у подальшому онтогенезі. Тому отримані результати можуть бути використані під час розробки дієвих мір профілактики і лікування хвороб органів жіночої статеві системи у дівчаток-підлітків та жінок, що були народжені від матерів з даною патологією.

Висновки

1. Показники маси яєчників плодів від матерів з хронічною інфекцією нижніх статевих шляхів

вірогідно знижені відносно до таких у плодів від матерів з фізіологічною вагітністю.

2. Гістологічними методами в яєчниках плодів основної групи показано вірогідне зниження всіх форм фолікулів, масивне розростання сполучної тканини, зниження кількості статевих клітин, вірогідні зміни показників відносних об'ємів основних структурних компонентів гонад порівняно з такими у плодів від здорових матерів.
3. Імуногістохімічним методом з використанням МКАт в яєчниках плодів від матерів з ускладненою вагітністю встановлено порушення структури сполучної тканини, що підтверджено підвищенням вмісту колагену III типу на тлі зниження вмісту колагенів I і IV типів.
4. Встановлені зміни дозволяють охарактеризувати тип будови яєчників у плодів основної групи як гіпопластичний.
5. Грубі порушення структурно-функціональної активності яєчників плодів від матерів з хронічною інфекцією нижніх статевих шляхів можуть проявитися у подальшому розладами жіночої статеві системи, а також призвести до безпліддя.

Перспективами подальших досліджень буде виявлення морфофункціональних особливостей будови яєчників плодів від матерів, вагітність у яких ускладнена хронічною інфекцією нижніх статевих шляхів, на різних етапах становлення фетальних гонад (21–28 тижнів, 29–36 тижнів, 37–42 тижні). Зіставлення ступеню порушень структури органів плодів із рівнем гормональної активності, а також ендотелін-продукуючої функції судинного компоненту яєчників. Розробка концепції формування структурно-функціональних порушень в яєчниках плодів в умовах тривалої антигенної стимуляції та плацентарної дисфункції, які мають місце при хронічній інфекції нижніх статевих шляхів у матері.

References

1. Veropotvelyan PN, Veropotvelyan NP, Bondarenko AA. Sovremennyy vzhlyad na sindrom prezhddevremennoy nedostatochnosti yaichnikov. *Meditsinskie aspekty zdorovya zhenshchiny*. 2012; 3 (1): 48-56. [Russian].
2. Holovachuk OK. Ekhoorafichni osoblivosti rozvitku embriona u vahitnikh hrupi riziku z henialnimi infektsiyami. *Bukovinskiy medichniy visnik*. 2014; 18 (4): 21-6. [Ukrainian].
3. Kalinivska IV. Ekhoorafichni osoblivosti rozvitku embriona u vahitnikh z platsentarnoyu disfunktsiyeyu. *Bukovinskiy medichniy visnik*. 2015; 19 (4): 35-8. [Ukrainian].
4. Subbotin MYa, Lahuchev SS, Ohanesyan TH, et al. *Histologicheskaya tekhnika*. Pod red VH Eliseeva. Moskva: «Medhiz», 1954. 167 s. [Russian]
5. Kononskiy AI. *Histokhimiya*. Kiev: «Vishcha shkola», 1976. 277 s. [Russian].
6. Akasha AM, Kato A, et. al. Immunohistochemistry in the ovary: Moving beyond the brown and blue. *Mol Reprod Dev*. 2017; 84 (3): 199. <https://doi.org/10.1002/mrd.22773>.
7. Atramentova LA, Utevskaia OM. *Statisticheskie metody v biologii*. Gorlovka, 2008. 247 s. [Russian].
8. Borovkov AA. *Matematicheskaya statistika*. Moskva: «Nauka», 1984. 286 s. [Russian].
9. Barg E. Ocena stanu zdorovia dzieci urodzonych z niską masą ciała: analiza wybranych parametrów metabolicznych i genetycznych. Wrocław: Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich, 2013. – 245 s.
10. Baud D, Goy G, Vasilevsky S, Osterheld MC, Roth-Kleiner M, Croxatto A, Greub G. Roles of bovine Waddlia chondrophila and Chlamydia trachomatis in human preterm birth. *New Microbes New Infect*. 2014; 29: 41-5. PMID: 25755892. PMCID: PMC4337939. DOI: 10.1016/j.nmni.2014.11.004.
11. Cantey JB, Milstone AM. Bloodstream infections: epidemiology and resistance. *Clin Perinatol*. 2015; 42: 1-16. PMID: 25677993. DOI: 10.1016/j.clp.2014.10.002.
12. Charlier C, Lecuit M. Infection and pregnancy: a threat for mother and child. *Presse Med*. 2014; 43: 662-4. PMID: 24948581. DOI: 10.1016/j.lpm.2014.05.004.
13. Chin TL, MacGowan AP, Jacobson SK, Donati M. Viral infections in pregnancy: advice for healthcare workers. *Hosp Infect*. 2014; 87: 11-24. PMID: 24767811. DOI: 10.1016/j.jhin.2013.12.011.

УДК 618.11/16-091-053.13-02:618.3(043.5)

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ СТРОЕНИЯ ЯИЧНИКОВ ПЛОДОВ СО СРОКОМ ГЕСТАЦИИ 37–42 НЕДЕЛИ ОТ МАТЕРЕЙ, ТЕЧЕНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ У КОТОРЫХ БЫЛО ОСЛОЖНЕНО ХРОНИЧЕСКОЙ ИНФЕКЦИЕЙ НИЖНИХ ПОЛОВЫХ ПУТЕЙ

Куприянова Л. С., Миненко О. В., Ковальчук М. В.,
Брилев А. А., Белая А. А.

Резюме. Комплекс гистологических, иммуногистохимических, морфометрических и статистических исследований позволил установить особенности строения яичников плодов от матерей с хронической инфекцией нижних половых путей на сроке гестации 37–42 недели. Показано достоверное снижение основных органомерических и морфометрических показателей в яичниках плодов от матерей с осложненной беременностью в сравнении с такими у плодов от здоровых матерей. Описанные структурно-функциональные нарушения в яичниках плодов от матерей с хронической инфекцией нижних половых путей являются основным звеном в патогенезе расстройств герминативной функции женского организма, а также в формировании синдрома полиорганной эндокринопатии в дальнейшем онтогенезе.

Ключевые слова: яичник, фолликул, плод, беременность, хроническая инфекция, герминативная функция, нижние половые пути.

UDC 618.11/16-091-053.13-02:618.3(043.5)

Morphological Peculiarities of the Fetuses Ovarian Structure with a Gestation Period of 37–42 Weeks from the Mothers with Complicated Pregnancy due to Chronic Infection of the Lower Genitals

Kupriyanova L. S., Minenko O. V., Kovalchuk M. V.,
Briliov A. A., Bila A. A.

Abstract. A complex of histological, immunohistochemical, morphometric and statistical studies made it possible to establish the peculiarities of the structure of the fetuses ovarian from the mothers with a chronic infection of the lower genital tract at the gestation period of 37–42 weeks.

The conducted studies fully comply with the principles of the Helsinki Declaration of Human Rights, the European Union Convention on Human Rights and Biomedicine (approved by the decision of the Bioethics

Commission, Protocol № 3, 2006). A reliable decrease in the main organometric and morphometric indices in the ovaries of fetuses from mothers with complicated pregnancy in comparison with those in healthy mothers was shown.

The obtained data indicate a probable decrease in the number of primary and primordial follicles, as well as an increase in the number of cystic-atretic, growing and ripening follicles in the ovaries of fetuses from mothers with chronic infection of the lower genital tract in relation to those in the ovaries of healthy mothers. The stage of development of follicles is not violated in all cases. But these changes in the ovary of the fetuses of the main group are signs of uneven growth and maturation of the follicles.

The described structural and functional disorders in the ovaries of the fetuses from mothers with chronic infection of the lower genital tract are the main link in the pathogenesis of disorders of the hermetic function of the female body, as well as in the formation of the syndrome of polyorganic endocrinopathy in further ontogenesis.

Further studies can comprise the detection of morpho-functional features of the structure of ovarian fetuses from mothers whose pregnancies are complicated by chronic infection of the lower genital tract, at various stages of the formation of fetal gonads (21–28 weeks, 29–36 weeks, 37–42 weeks). We should also compare the degree of violations in the structure of fetus' organs with the level of hormonal activity, as well as endothelin-producing function of the vascular component of the ovaries. There should be further studying of the concept of forming structural and functional disorders in the fetuses' ovaries in the conditions of prolonged antigenic stimulation and placental dysfunction, which occurs at chronic infection of the lower genital tract.

Keywords: ovary, follicle, fetus, pregnancy, chronic infection, germinative function, lower genital tract.

Стаття надійшла 15.11.2017 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs03.01.050

УДК 618.11/.16-091-053.13-02:618.3(043.5)

*Купріянова Л. С., Яценко Д. Ю., Кураса Г. О.,
Петренко О. В., Абрамов К. В.*

МОРФОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ БУДОВИ ЯЄЧНИКІВ ПЛОДІВ ЗІ СТРОКОМ ГЕСТАЦІЇ 21–36 ТИЖНІВ ВІД МАТЕРІВ, ПЕРЕБІГ ВАГІТНОСТІ У ЯКИХ УСКЛАДНЕНИЙ ХРОНІЧНОЮ ІНФЕКЦІЄЮ НИЖНІХ СТАТЕВИХ ШЛЯХІВ

Чорноморський національний університет ім. Петра Могили, Миколаїв, Україна

lara_kupriyanova@ukr.net

Результатом комплексного дослідження стало вивчення морфологічних особливостей будови яєчників плодів від матерів, перебіг вагітності у яких був ускладненим хронічною інфекцією нижніх статевих шляхів. Показано різницю в будові у плодів зі строком гестації 21–28 тижнів і 29–36 тижнів. Поряд із тим, встановлено зміни формування основних компонентів фетальних гонад відповідно до строку гестації, які проявляються, насамперед, порушенням колаген-синтезуючої активності яєчників плодів. Визначено основні ланки патогенезу в розладах гермінативної функції у дівчаток-підлітків та жінок, що народились від матерів з даною патологією.

Ключові слова: плід, яєчник, колаген, інфекція, гермінативна функція.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дослідження є фрагментом комплексних науково-дослідницьких тем кафедри патологічної анатомії Харківського національного медичного університету МОЗ України «Патоморфологічні особливості формування плоду і новонародженого під впливом патології матері» (№ державної реєстрації 0110U001805, 2010–2014 р.р.); «Вплив плодово-материнської інфекції на ембріогенез та фетогенез нащадків (клініко-морфологічне дослідження)» (№ державної реєстрації 0115U000987, 2015–2019 р.р.), які входять в координаційний план пріоритетних напрямів, затверджений Міністерством охорони здоров'я України.

Вступ. Майже не кожна друга родина в Україні стикається з проблемами настання вагітності внаслідок порушення гермінативної функції жіночого організму [1]. Тому перед гінекологами все гостріше постає питання щодо виявлення основних причин, що можуть призвести до цього і вибору адекватних мір профілактики і лікування у подальшому з метою підтримки дітородної функції у жінок якомога довше. Одним з провідних факторів у розвит-

ку жіночого безпліддя є хронічна інфекція нижніх статевих шляхів [2]. Причому вплив даної патології проявляється як у жінок дітородного періоду, так, безпосередньо стимулює розлади в жіночій статевій системі їх нащадків [3]. Дані літератури свідчать про порушення фетогенезу плода під впливом тривалої антигенної стимуляції і плацентарної дисфункції в умовах хронічної інфекційної патології матері, але вплив хронічної інфекції нижніх статевих шляхів на закладку, формування і становлення яєчників плодів досі не вивчено.

Мета дослідження – визначити морфологічні особливості будови яєчників плодів зі строком гестації 21–36 тижнів від матерів, перебіг вагітності у яких був ускладненим хронічною інфекцією нижніх статевих шляхів.

Матеріал і методи дослідження. В групу порівняння увійшли 35 плодів зі строком гестації 21–36 тижнів від матерів з фізіологічною вагітністю (за даними медичних карт вагітної). До основної групи увійшли 35 плодів зі строком гестації 21–36 тижнів від матерів, перебіг вагітності у яких був ускладненим хронічною інфекцією нижніх статевих шляхів. Всі плоди загинули інтранатально внаслідок гострого порушення матково-плацентарного кровообігу (передчасне відшарування нормально розташованої плаценти, патологія пуповини).

Для дослідження були використані такі методи: органометричний, гістологічний, імуногістохімічний, морфометричний, статистичний.

Проведені дослідження повністю відповідають законодавству України принципам Хельсінської декларації прав людини, Конвенції Союзу Європи стосовно прав людини і біомедицини (підтверджено рішенням комісії з біоетики, протокол № 3, 2006 р.).

Робота була проведена відповідно до вимог і норм «Інструкції щодо проведення судово-медичної експертизи» (наказ МОЗ України № 6 від 17.01.1995 р.), типового положення стосовно питань етики МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р.

Органометричним методом встановлено середні показники маси яєчників.

Гістологічне дослідження проведено на шматочках органів, що були взяті із різних частин, фіксовані в 10% розчині нейтрального формаліну і залиті в парафін. З парафінових блоків зроблено зрізи товщиною 1–3 км, які використані для виготовлення гістологічних препаратів [4]. Зрізи забарвлені гістологічними методами (гематоксиліном та еозином, пікрофуксином за ван-Гизон) та імуногістохімічними методами (непрямий метод Кунса, пероксидазний метод з використанням моноклональних антитіл (МКАт) до колагенів I і III типів) [5, 6].

Морфометричним методом обчислено середні показники відносних об'ємів основних структурних компонентів фетальних гонад, показники кількості статевих клітин в яєчниках плодів, показник кількості основних форм фолікулів.

Статистичне дослідження проведено на мікроскопі Olympus BX-41 з використанням програм DP-Soft 4 (Version 3:1) і Microsoft Excel [7] з обчисленням середньої арифметичної, середнього квадратичного відхилення, вірогідності різниці, середньої помилки середньої арифметичної [7, 8].

Враховуючи основні етапи органогенезу яєчників, досліджуваний матеріал було додатково розподілено відповідно до основних етапів формування фетальних гонад. А саме: 21–28 тижнів і 29–36 тижнів гестації.

Результати дослідження та їх обговорення.

У всіх випадках у плодів мали місце 2 яєчника, розташування яких було типовим. Форма гонад варіювала від стрічкоподібної до тригранної. Поверхня яєчників була гладенькою, сірувато-білісуватого кольору.

Розміри правого яєчника у всіх спостереженнях перевищували такі у лівого. Органометричним методом було встановлено показники маси яєчників плодів досліджуваних груп, які наведено в **таблиці 1**.

Таблиця 1 – Показники маси яєчників плодів досліджуваних груп, (кг)

Група	21–28 тижнів	29–36 тижнів
Група порівняння	$1,89 \pm 0,02 \times 10^{-3}$	$2,85 \pm 0,0702 \times 10^{-3}$
Основна група	$1,75 \pm 0,0602 \times 10^{-3*}$	$2,62 \pm 0,0902 \times 10^{-3*}$

Примітка: $p \leq 0,05$ відносно до групи порівняння.

Аналізуючи показники **таблиці 1**, можна дійти до висновку, що маса яєчників плодів від матерів з ускладненою вагітністю вірогідно знижена відповідно до такої у плодів від здорових матерів. Причому ступінь зміни показників маси поглиблюється зі строком гестації.

При оглядовому дослідженні препаратів, забарвлених гематоксиліном та еозином, встановле-

но, що всі гонади представлені корковою та мозковою речовиною, межа між якими чітка в яєчниках плодів групи порівняння і нечітка в яєчниках плодів основної групи. Корковий шар у всіх спостереженнях превалює над мозковим. Показники відносних об'ємів основних структурних компонентів яєчників плодів досліджуваних груп наведено в **таблиці 2**.

Таблиця 2 – Показники відносних об'ємів основних структурних компонентів яєчників плодів досліджуваних груп, (%)

Група	Коркова речовина		Мозкова речовина	
	21–28 тижнів	29–36 тижнів	21–28 тижнів	29–36 тижнів
Група порівняння	$61,2 \pm 2,14$	$61,57 \pm 2,12$	$38,8 \pm 1,36$	$38,43 \pm 1,38$
Основна група	$57,34 \pm 2,01^*$	$57,12 \pm 2,01^*$	$42,66 \pm 1,40^*$	$42,88 \pm 1,50^*$

Примітка: $p \leq 0,05$ відносно до групи порівняння.

Дані **таблиці 2** свідчать про те, що в яєчниках плодів від матерів з ускладненою вагітністю має місце зниження показників відносних об'ємів коркової речовини і підвищення показників відносних об'ємів мозкової речовини.

У всіх спостереженнях яєчники плодів вкриті білковою оболонкою, сполучна тканина якої забарвлена пікрофуксином за ван-Гизон у червоний колір.

Фолікулярний компонент яєчників плодів від матерів з фізіологічною вагітністю представлений переважно первинними і примордіальними фолікулами.

В яєчниках плодів від матерів з хронічною інфекцією нижніх статевих шляхів з терміном

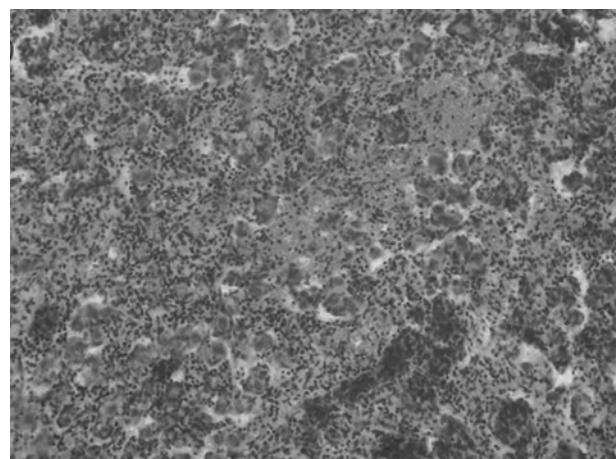


Рис. 1. Яєчник плода основної групи зі строком гестації 29-36 тижнів. Фрагмент коркового шару яєчника, в якому велика кількість статевих клітин із явищами дегенерації. Лічені примордіальні і первинні фолікули. В стромі має місце дифузна інфільтрація лімфоцитами, плазмоцитами, фібробластами і поодинокими лейкоцитами. Забарвлення гематоксиліном та еозином, x200

гестації 21–28 тижнів поряд із первинними і примордіальними фолікулами з'являються зріючі, кистозно-атретичні і зростаючі фолікули. Причому кількість всіх форм перевищує таку в органах плодів групи порівняння. Це означає, що на даному терміні гестації відзначається тенденція до прискореного дозрівання фетальних гонад плодів. Кількість фолікулів в яєчниках плодів основної групи на терміні гестації 29–36 тижнів значно знижена порівняно з такою в гонадах плодів від матерів з фізіологічною вагітністю (рис. 1).

Показники кількості первинних і примордіальних фолікулів в яєчниках плодів досліджуваних груп представлено в **таблиці 3**.

Таблиця 3 – Показники кількості первинних і примордіальних фолікулів в яєчниках плодів досліджуваних груп, (екз. в полі зору)

Група	Первинні фолікули		Примордіальні фолікули	
	21–28 тижнів	29–36 тижнів	21–28 тижнів	29–36 тижнів
Група порівняння	35,70± ±0,02	36,01± ±0,21	31,63± ±1,11	28,07± ±0,98
Основна група	38,19± ±1,34*	34,42± ±1,20*	33,07± ±1,16*	26,14± ±0,84*

Примітка: $p \leq 0,05$ відносно до групи порівняння.

Отримані показники свідчать про вірогідне збільшення кількості фолікулів в органах плодів основної групи з терміном гестації 21–28 тижнів і вірогідне зниження такої в яєчниках плодів основної групи на терміні гестації 29–36 тижнів.

Примордіальні фолікули в яєчниках плодів основної групи на термінах гестації 21–28 тижнів і 29–36 тижнів містять апоптозно змінні овоцити. Зміни в фолікулах однобічно скеровані в стосунку до таких у групі порівняння. Описані зміни призводять до зниження кількості статевих клітин в яєчниках плодів від матерів з хронічною інфекцією нижніх статевих шляхів. Показники кількості статевих клітин в яєчниках плодів досліджуваних груп наведено в **таблиці 4**.

Аналізуючи наведені в **таблиці 4** показники, можна зробити висновок, що кількість статевих клітин в яєчниках плодів і матерів з хронічною інфекцією нижніх статевих шляхів вірогідно знижені відносно до такої в органах плодів від матерів з фізіологічною вагітністю.

Таблиця 4 – Показники кількості статевих клітин в яєчниках плодів досліджуваних груп, (екз. в полі зору)

Група	21–28 тижнів	29–36 тижнів
Група порівняння	44,89±1,06	18,94±0,67
Основна група	41,02±1,43*	16,71±0,58*

Примітка: $p \leq 0,05$ відносно до групи порівняння.

Змінами кількості фолікулів і статевих клітин в яєчниках плодів основної групи можна пояснити зниження відносного об'єму коркової речовини відносно до такого в групі порівняння.

Зниження кількості фолікулів призводить до зниження показників відносного об'єму фолікулярної тканини в структурі яєчників плодів основної групи. Показники відносних об'ємів фолікулярної і інтерстиціальної тканини наведено в **таблиці 5**.

Таблиця 5 – Показники відносних об'ємів основних структурних компонентів яєчників плодів досліджуваних груп, (%)

Група	Інтерстиціальна тканина		Фолікулярна тканина	
	21–28 тижнів	29–36 тижнів	21–28 тижнів	29–36 тижнів
Група порівняння	26,40± ±0,61	29,60± ±1,03	73,6± ±2,54	70,41± ±2,46
Основна група	29,60± ±1,04*	33,04± ±1,12*	70,42± ±1,41*	66,96± ±2,34*

Примітка: $p \leq 0,05$ відносно до групи порівняння.

Дані **таблиці 5** свідчать про те, що в яєчниках плодів від матерів з ускладненою вагітністю відносно до групи порівняння мають місце вірогідне збільшення відносного об'єму інтерстиціальної тканини і вірогідне зменшення відносного об'єму фолікулярної тканини. Зміни показників фолікулярної тканини в яєчниках плодів основної групи також обумовлені зниженням кількості фолікулів, що були наведені вище.

Імуногістохімічним методом встановлено особливості синтезу колагенів в структурі сполучної тканини базальної мембрани фолікулів. Так, в базальній мембрані фолікулів в яєчниках плодів групи порівняння превалює колаген IV типу, в той час як в базальних мембранах фолікулів в яєчниках плодів основної групи інтенсивність світіння даного типу колагену знижена.

Показники інтенсивності світіння колагену IV типу в структурі базальної мембрани яєчників плодів досліджуваних груп наведено в **таблиці 6**.

Дані **таблиці 6** свідчать про вірогідне зниження інтенсивності світіння колагену IV типу в структурі базальних мембран фолікулів в яєчниках плодів

Таблиця 6 – Показники інтенсивності світіння колагену IV типу в структурі базальної мембрани фолікулів в яєчниках плодів досліджуваних груп, (умов. од. опт. щільн.)

Група	21–28 тижнів	29–36 тижнів
Група порівняння	1,57±0,05	1,63±0,06
Основна група	1,04±0,04*	0,91±0,03*

Примітка: $p \leq 0,05$ відносно до групи порівняння.

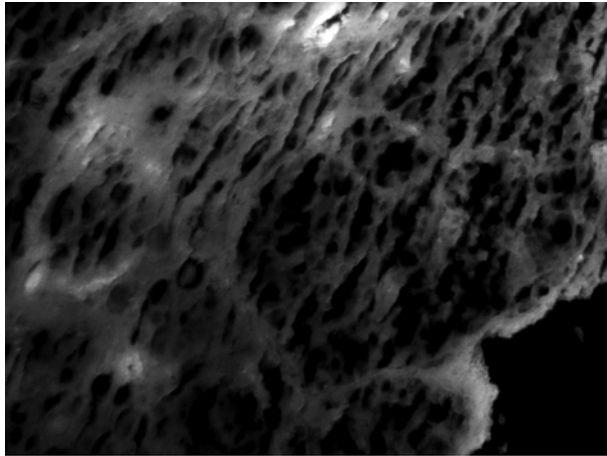


Рис. 2. Осередкове світіння колагену I типу в яєчнику плода основної групи зі строком гестації 21–28 тижнів. Імуногістохімічний метод з використанням МКАт до колагену I типу, x100

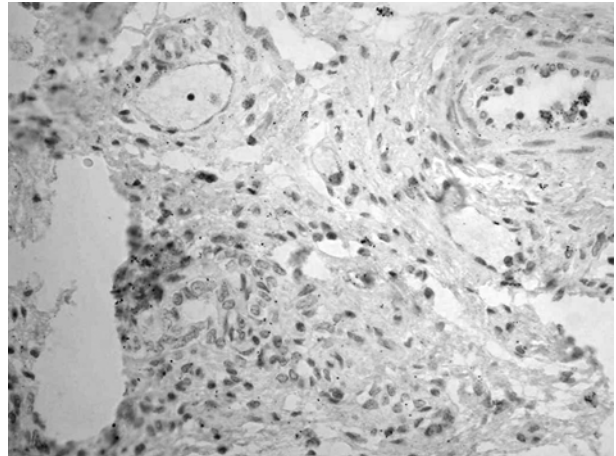


Рис. 3. Яєчник плода основної групи зі строком гестації 29–36 тижнів. Імуногістохімічний метод з використанням МКАт до колагену III типу, x200

від матерів з хронічною інфекцією нижніх статевих шляхів.

Непрямим методом Кунса показано превалювання колагену III типу в структурі базальних мембран фолікулів в яєчниках плодів основної групи у вигляді дифузного інтенсивного світіння, в той час як колаген IV типу виявляється як дрібно осередкове світіння зниженої інтенсивності.

Поряд із описаними особливостями колаген-синтезуючої активності в яєчниках плодів від матерів з ускладненою вагітністю порівняно із структурою органів плодів від матерів з фізіологічною вагітністю має місце надлишкове розростання сполучної тканини у складі основних структурних компонентів фетальних гонад (рис. 2, 3).

Сполучна тканина забарвлена у червоний колір пікрофуксіном за ван-Гізона. Під час дослідження структури сполучної тканини виявлено порушення синтезу основних типів колагенів. А саме: посилення синтезу колагену III типу, що проявляється крупними осередками інтенсивного світіння і зниження інтенсивності світіння колагену I типу у вигляді осередкового світіння зі зниженою інтенсивністю. Показники інтенсивності світіння основних типів колагенів в структурі сполучної тканини в яєчниках плодів досліджуваних груп представлені в таблиці 7.

Дані **таблиці 7** свідчать про порушення синтезу основних типів колагенів в структурі сполучної тканини яєчників плодів основної групи. Причому, дані зміни посилюються зі збільшенням строку гестації.

За даними літератури, описані зміни в структурі яєчників плодів від матерів з хронічною інфекцією нижніх статевих шляхів формуються під впливом тривалої антигенної стимуляції і плацентарної дисфункції, які мають місце при даній патології [9]. Гіперпластичні зміни в плаценті на терміні гестації 21–28 тижнів призводять до функціонального перенапруження фетальних гонад [10]. На терміні гестації 29–36 тижнів формування синдрому плацентарної дисфункції обумовлює прискорене дозрівання органів плодів [11]. Хронічна гіпоксія, а також реплікація збудника обумовлюють масову загибель статевих клітин в яєчниках плодів і порушення синтезу колагенів в структурі сполучної тканини [12–13].

Таким чином, в статті показано зміни органометричних і морфометричних показників, а також гістологічні і імуногістохімічні особливості будови яєчників плодів від матерів, перебіг вагітності у яких ускладнений хронічною інфекцією нижніх статевих шляхів. Причому ступінь виразності вищевказаних змін залежить від строку гестації, тобто поглиблюється зі збільшенням терміну вагітності.

Таблиця 7 – Показники інтенсивності світіння колагенів I і III типу в структурі сполучної тканини в яєчниках плодів досліджуваних груп, (умов. од. опт. щільн.)

Група	21–28 тижнів		29–36 тижнів	
	Колаген III типу	Колаген I типу	Колаген III типу	Колаген I типу
Група порівняння	2,64±0,09	3,78±0,13	2,08±0,07	4,36±0,15
Основна група	3,16±0,11*	4,31±0,15*	5,25±0,18*	3,27±0,11*

Примітка: $p \leq 0,05$ відносно до групи порівняння.

Висновки

1. Маса яєчників плодів від матерів з хронічною інфекцією нижніх статевих шляхів вірогідно знижена відносно до такої в групі порівняння. Причому мінімально показники змінені на терміні гестації 21–28 тижнів, максимально – на терміні гестації 29–36 тижнів.
2. Гістологічним методом показано поява зріючих, зростаючих і кистозно-атретичних форм фолікулів. Показники кількості первинних і примордіальних фолікулів в яєчниках плодів від матерів з ускладненою вагітністю на терміні гестації 21–28 тижнів підвищені, на терміні гестації 29–36 тижнів – знижені відповідно до таких в групі порівняння.
3. Морфометричним методом встановлено зниження показників відносних об'ємів фолікулярної тканини, коркової і мозкової речовини, а також підвищення показників відносного об'єму інтерстиціальної тканини в яєчниках плодів основної групи. Ступінь виразності зміни даних показників також варіює відповідно до збільшення строку гестації.
4. В яєчниках плодів від матерів з хронічною інфекцією нижніх статевих шляхів встановлено вірогідне зниження кількості статевих клітин відповідно до таких показників в яєчниках групи порівняння.
5. Імуногістохімічним методом показано зміни в структурі сполучної тканини в базальних мембранах фолікулів і основних компонентів органу. Також доведено порушення синтезу основних колагенів в структурі сполучної тканини, що проявляється підвищенням синтезу колагену III типу і зниженням вмісту колагенів I і IV типів.
6. Виявлені зміни в фолікулярному компоненті дозволяють віднести яєчники плодів на терміні

гестації 21–28 тижнів від матерів з хронічною інфекцією нижніх статевих шляхів до таких, що мають ознаки прискороного дозрівання; яєчники плодів на терміні гестації 29–36 тижнів – до таких, що мають ознаки виснаження функціональної активності.

7. Масивне розростання сполучної тканини в яєчниках плодів основної групи обумовлене хронічною гіпоксією на тлі плацентарної дисфункції. Зміни синтезу основних типів колагенів пов'язані із порушенням процесу дозрівання в умовах тривалої антигенної стимуляції.
8. Масивна загибель яйцеклітин пов'язана із дією інфекційного агенту.
9. Описані морфологічні особливості будови яєчників плодів від матерів з хронічною інфекцією нижніх статевих шляхів можуть призвести до порушення формування і становлення фетальних гонад на подальших термінах вагітності, а у дівчаток-підлітків і жінок, що народились від матерів з даною патологією можуть бути причиною порушення гермінативної функції яєчників і розвитку первинного безпліддя.

Перспективою дослідження є порівняння встановлених особливостей будови яєчників плодів з термінами гестації 21–28 тижнів і 29–36 тижнів з таким у плодів на терміні гестації 37–42 тижнів від матерів, перебіг вагітності у яких був ускладненим хронічною інфекцією нижніх статевих шляхів. Вивчити гормональну активність фетальних гонад на різних термінах гестації порівняно з такою у плодів від матерів з фізіологічною вагітністю з метою визначення основних ланок патогенезу в формуванні первинного безпліддя.

References

1. Holovachuk OK. Ekhozhrafichni osoblivosti rozviku embriona u vahitnikh hrupi riziku z henialnimi infektsiyami. *Bukovinskiy medichniy visnik*. 2014; 18 (4): 21-6. [Ukrainian].
2. Sorokolat YuV, Klymenko TM, et al. Dosvid orhanizatsiyi neonatalnoi ta perynatalnoi dopomohy v Ukraini. *Neonatalogiya, khirurhiya ta perynatalna medytsyna*. 2012; II (3/5). 6-12. [Ukrainian].
3. Fesenko MYe, Melashchenko OI, Zyuzina LS, et al. Kharakterystyka fizychnoho rozvytku ditey z vrodzhenymy tsytomehalovirusnoyu, herpetychnoyu ta khlamidiynoyu infektsiyamy. *Visnyk problem biolohiyi i medytsyny*. 2014. 4 (115): 213-6. [Ukrainian].
4. Subbotin MYa, Lahuchev SS, Ohanesyan TH, et al. *Histologicheskaya tekhnika*. Pod red VH Eliseeva. Moskva: «Medhiz», 1954. 167 s. [Russian].
5. Kononskiy AI. *Histokhimiya*. Kiev: «Vishcha shkola», 1976. 277 s. [Russian].
6. Akasha AM, Kato A, et al. Immunohistochemistry in the ovary: Moving beyond the brown and blue. *Mol Reprod Dev*. 2017; 84 (3): 199. <https://doi.org/10.1002/mrd.22773>.
7. Atramentova LA, Utevskaia OM. *Statisticheskie metody v biologii*. Gorlovka, 2008. 247 s. [Russian].
8. Borovkov AA. *Matematicheskaya statistika*. Moskva: «Nauka», 1984. 286 s. [Russian].
9. Veropotvelyan PN, Veropotvelyan NP, Bondarenko AA. Sovremennyy vzhlyad na sindrom prezhddevremennoy nedostatochnosti yaichnikov. *Meditsinskie aspekty zdorovya zhenshchiny*. 2012; 3 (1): 48-56. [Russian].
10. Voloshin NA, Grigoreva EA. Eksperimentalnaya model razvitiya sindroma nedifferentsirovannoy displazii soedinitelnoy tkani. *Patologiya*. 2009; 6 (1): 39-42. [Russian].
11. Adams WKM, McAdams RM. Influence of infection during pregnancy on fetal development. *Reproduction*. 2013; 1: 151-62. PMID: 23884862. PMCID: PMC4060827. DOI: 10.1530/REP-13-0232.
12. Ahmadpour GR, Ezatpour B, Hadighi R, Oormazdi H, Akhlaghi L, Tabatabaei F, Azami M, Nejad MM, Mahmoudvand H. Seroepidemiology of Toxoplasma gondii infection in pregnant women in west Iran: determined by ELISA and PCR analysis. *Parasit Dis*. 2017; 41 (1): 237-42. PMID: 28316418. PMC: PMC5339206. DOI: 10.1007/s12639-016-0784-3.
13. Dodd KC, Michael BD, Ziso B, Williams B, Borrow R, Krishnan A, Solomon T. Herpes simplex virus encephalitis in pregnancy - a case report and review of reported patients in the literature. *BMC Res Notes*. 2015; 1: 118. PMID: 25888964. PMCID: PMC4384383. DOI: 10.1186/s13104-015-1071-6.

УДК 618.11/.16-091-053.13-02:618.3(043.5)

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ СТРОЕНИЯ ЯИЧНИКОВ ПЛОДОВ СО СРОКОМ ГЕСТАЦИИ 21–36 НЕДЕЛЬ ОТ МАТЕРЕЙ, ТЕЧЕНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ У КОТОРЫХ БЫЛО ОСЛОЖНЕНО ХРОНИЧЕСКОЙ ИНФЕКЦИЕЙ НИЖНИХ ПОЛОВЫХ ПУТЕЙ*Купріянова Л. С., Яценко Д. Ю., Кураса Г. О., Петренко О. В., Абрамов К. В.*

Резюме. В результате комплексного исследования изучены морфологические особенности строения яичников плодов от матерей, течение беременности у которых было осложнено хронической инфекцией нижних половых путей. Показаны различия в строении яичников у плодов со сроком гестации 21–28 и 29–36 недель. Наряду с этим установлены изменения в формировании основных компонентов фетальных гонад в соответствии со сроком гестации, которые проявляются, главным образом, нарушением коллаген-синтезирующей активности яичников плодов. Определены основные пусковые факторы в патогенезе нарушения герминативной функции у девочек-подростков и женщин, рожденных матерями с данной патологией.

Ключевые слова: плод, яичник, коллаген, инфекция, герминативная функция.

UDC 618.11 / .16-091-053.13-02: 618.3 (043.5)

Morphological Peculiarities of the Structure of the Fetuses Ovarian with a Gestation Period of 21–36 Weeks from the Mothers with Complicated Pregnancies by a Chronic Infection of the Lower Genital Tract*Kupriyanova L. S., Yatsenko D. Yu., Kurasa G. O., Petrenko O. V., Abramov K. V.*

Abstract. As a result of a complex study, we found out morphological peculiarities of the structure of the fetuses' ovaries from the mothers, whose pregnancies were complicated by a chronic infection of the lower genital tract. The studies showed differences in the structure of the fetuses' ovaries with a gestation period of 21–28 and 29–36 weeks. Along with this, changes in the formation of the main components of fetal gonads are established in accordance with the gestation period manifested mainly by a violation of the collagen-synthesis activity of the fetuses' ovaries.

The obtained results allowed drawing the following conclusions:

The mass of the fetuses' ovaries of mothers with chronic infection of the lower genital tract is likely to be lowered in comparison to that in the control group. Moreover, the minimum indicators were changed for gestational periods of 21–28 weeks, maximum – for gestational periods of 29–36 weeks.

The histological method showed the appearance of sizzling, growing and cystic-atretic forms of follicles. Indicators of the number of primary and primordial follicles in the fetuses' ovaries of mothers with complicated pregnancy for gestational age 21–28 weeks are elevated, for gestational periods of 29–36 weeks were reduced in accordance with those in the control group.

Morphometric method was used to decrease the indices of relative volumes of follicular tissue, cortical and cerebral matter, as well as increase of indices of relative volume of interstitial tissue in the ovaries of the main group fetuses. The degree of change expression in these indicators also varied according to the increase in gestational age.

In the fetuses' ovaries of mothers with chronic infection of the lower genital tract, a probable decrease in the number of germ cells is established in accordance with such indices in the control group ovaries.

Immunohistochemical method showed changes in the structure of connective tissue in the basement membranes of the follicles and the main components of the organ. The violation of the major collagen synthesis in the structure of connective tissue was shown. This was manifested by an increase in the synthesis of type III collagen and a decrease in the content of collagen I and IV types.

The revealed changes in the follicular component allow the fetuses' ovaries to be included in the gestation period of 21–28 weeks of mothers with chronic infection of the lower genital tract to those with signs of accelerated maturation. Fetal ovaries on the gestation period of 29–36 weeks can be included to those with signs of depletion of functional activity.

Massive growth of connective tissue in the fetuses' ovaries of the main group is due to chronic hypoxia on the basis of placental dysfunction. Changes in the synthesis of the major types of collagen are associated with the maturation process violation in conditions of prolonged antigenic stimulation.

Massive death of eggs is related to the action of an infectious agent.

Described morphological features of the structure of ovarian fetuses of mothers with chronic infection of the lower genital tract can lead to a violating the formation of fetal gonads in future pregnancy, and girls born of mothers with this pathology may be the cause of violation of the germinal ovarian function and development of primary infertility.

Keywords: fetus, ovary, collagen, infection, germinative function.

Стаття надійшла 11.11.2017 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs03.01.056
УДК 616-006.6-091.8:616-008.9

Лазарук О. В.

ПРОГНОЗ МЕТАСТАЗІВ ПРОТОКОВОГО РАКУ ГРУДНОЇ ЗАЛОЗИ ЗА РЕЗУЛЬТАТАМИ ДЕЯКИХ ІМУНОГІСТОХІМІЧНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

Вищий державний навчальний заклад України
«Буковинський державний медичний університет», Чернівці, Україна

lazarukov@bsmu.edu.ua

У дослідженні використали результати імуногістохімічних досліджень 162 спостережень протокового раку грудної залози на антигени: віментин, фактор von Willebrand, металопротеїнази-2 і 9, з визначенням величин, які слугували критерієм прогнозу пухлинних метастазів. На підставі визначених критеріїв прогнозу метастазів по кожному із застосованих імуногістохімічних методів обраховували величини відносного ризику та відношення шансів. При ранжуванні за відносним ризиком найвищим критерієм прогнозу метастазів характеризується віментин в пухлинних клітинах, найнижчий – металопротеїнази-9.

Ключові слова: грудна залоза, метастази протокового раку, прогноз метастазів, дослідження віментину.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Тема статті пов'язана з дисертаційною роботою, що була затверджена на засіданні Вченої ради Вищого державного навчального закладу України «Буковинського державного медичного університету» (протокол № 2 від 26 вересня 2013 року) та проблемною комісією «Патологічна анатомія» МОЗ й НАМН України (протокол №4 від 19 грудня 2013 року).

Актуальність. Рак грудної залози займає перше місце в структурі смертності жінок від злоякісних пухлин. Щороку в Україні реєструється понад 13 тис. нових випадів (до 2014 близько 17,5 тис за неуточненими даними) цієї патології. Частка протокового раку у сягає біля 80% видів всіх видів. Основною причиною смертей є метастазування [4, 6]. Прогноз виникнення метастазів до цих пір залишається остаточно не дослідженим напрямком попередження виникнення найбільшої проблеми пухлинного процесу.

Аналізуючи сучасну літературу, у вітчизняних наукових роботах, яка мало інформації яка б прицільно була побудована на прогнозуванні метастазів протокового раку грудної залози [4]. Не знайдено

розроблених критеріїв, за якими можна віднести хворого до якоїсь із груп ризику [2]. Для оцінки метастатичного процесу використовуються ті ж фактори, що й для прогнозування перебігу раку грудної залози (спадковий рак чи ін.). Основними критеріями для прогнозу метастазів є морфометричні параметри (розмір пухлини, кількість альвеолярних структур). Широко використовують імуногістохімічні і дещо менше гістохімічні методи дослідження [2, 3]. Для прогнозу перебігу захворювань з прогностичною метою широко використовують визначення відношення шансів та відносного ризику. Ці показники відносяться до розділу доказової медицини [1].

Мета роботи. На підставі критеріїв по кожному із застосованих імуногістохімічних методів (віментин, фактор von Willebrand, металопротеїнази-2 і 9), визначити відносний ризик та відношення шансів метастазів протокового раку грудної залози.

Матеріали та методи дослідження. У дослідженні використали дані 162 спостережень протокового раку грудної залози. Всі випадки розділили на дві групи: група з лімфогенними метастазами (n = 97) та без них (n = 65). Всім пацієнткам проведені імуногістохімічні дослідження операційного матеріалу грудної залози з первинними антитілами проти антигенів: віментин, von Willebrand factor, металопротеїнази-2 і 9 (полімерна система візуалізації з діамінобензидином – DAKO). Методом підбору найкращих величин визначали кількісні критерії прогнозу пухлинних метастазів по кожному окремому методу імуногістохімічного дослідження (конкретні критерії вказані в розділі «Результати дослідження та обговорення»). На підставі визначених критеріїв прогнозу метастазів по кожному із застосованих імуногістохімічних методів обраховували величини відносного ризику та відношення шансів, також визначали величини специфічності та чутливості. Обрахунки вели в середовищі комп'ютерної програми PAST v 3.16 (вільна ліцензія, O. Hammer, 2017). Тоді, коли критерієм прогнозу слугувала певна величина оптичної

Таблиця – Величини прогностичних показників, які ранжовані за відносним ризиком (Risk Ratio) щодо прогнозу метастазів протокового раку грудної залози за результатами деяких імуногістохімічних досліджень

	Відносний ризик (RR)	95% CL	Відношення шансів (OD)	95% CL	Специфічність %	Чутливість %
Vimentin	6,37	3,33–12,19	40,53	15,92–103,2	78,46%	78,46%
металопротейнази-2	4,37	2,39–7,95	16,70	7,13–39,12	63,08	90,72
von Willebrand factor	2,65	1,81–3,87	9,32	4,59–19,27	70,77	79,38
металопротейнази-9	2,59	1,81–3,72	9,63	4,62–19,96	73,85	77,32

Примітки: 95% CL (confidence level) – довірчий інтервал; результати досліджень вірогідні при $p < 0,05$.

густини забарвлення, застосовували метод комп'ютерної мікроденситометрії на цифрових мікрофотографіях в середовищі комп'ютерної програми ImageJ 1.46 (User Guide, Tiago Ferreira Wayne Rasband, 2012) з отриманням величини у відносних одиницях оптичної густини (в.од.опт.густ.).

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 обговорення. Для віментину в якості критерію прогнозу використовувалася поріг реєстрації – 0,529 (в.од.опт.густ.). У 91,75% ($n = 89$) спостережень та 47,7% ($n = 31$) групи без метастазів результати були на рівні або вищими. У 6,2% ($n = 6$) групи з метастазами та 21,54% ($n = 14$) групи без метастазів нижчі (**табл.**).

Результати обрахунків величини прогностичних показників (**табл.**) ранжовані за відносним ризиком (Risk Ratio), величина відносного ризику для віментину – 6,37, відношення шансів – 40,53 при специфічності 78,46% та чутливості 91,75%.

Для металопротейнази-2 в якості критерію прогнозу поріг реєстрації становив – 0,247 (в.од.опт.густ.). У 90,7% ($n = 88$) спостережень групи з метастазами та 36,9% ($n = 24$) групи без метастазів результати були на рівні або вищими. Відповідно 9,3% ($n = 9$) групи з метастазами та 63,1% ($n = 41$) групи без метастазів результати нижчі порогу реєстрації (**табл.**).

Результати обрахунків металопротейнази-2 за відносним ризиком (Risk Ratio) – 4,37, відношенням шансів – 16,70 при специфічності 63,08% та чутливості 90,72% (**табл.**).

В якості критерію прогнозу метастазів поріг реєстрації фактора von Willebrand – 0,492 (в.од.опт.густ.). У 79,4% ($n = 77$) групи з метастазами та 29,2% ($n = 19$) групи без метастазів результати на рівні або вищі. Відповідно 20,6% ($n = 20$) групи з метастазами та 70,8% ($n = 46$) групи без метастазів результати нижчі порогу реєстрації (**табл.**).

За відносним ризиком (Risk Ratio), фактора von Willebrand – 2,65, відношення шансів – 9,32 при специфічності 70,77 % та чутливості 79,38% (**табл.**).

Для металопротейнази-9 в якості критерію прогнозу використовувалася поріг реєстрації – 0,300 (в.од.опт.густ.). У 77,3% ($n = 75$) спостережень групи з лімфогенними метастазами та 26,2% ($n = 17$) групи без метастазів результати були на рівні або вищими. Відповідно 22,7% ($n = 22$) групи з метастазами та 73,8% ($n = 48$) групи без метастазів результати нижчі порогу реєстрації (**табл.**).

Результати обрахунків матриксних металопротейнази-9 вказані в (**табл.**) величини прогностичних показників, за відносним ризиком (Risk Ratio) – 2,59, за відношенням шансів – 9,63 при специфічності 73,85% та чутливості 77,32% (**табл.**).

Висновки. За результатами досліджень встановлено, що найвищим індивідуальним прогнозом метастазів володіють методи дослідження з найвищими результатами за відносним ризиком та ті, які володіють найвищою специфічністю та чутливістю методів дослідження.

Перспективи подальших досліджень. Надалі перспективним напрямком досліджень є розробка інших принципів прогнозу метастазів, мета яких полягає у розподілі кожного із випадків за групами ризику.

References

- Artemenko MV, Aseev OI, Bondarenko IM, Zavizion VF Regularities of metastasis of breast cancer depending on immunohistochemical indicators of biological aggressiveness. *Medychni perspektyvy*. 2011; 16 (1): 58-65. [Ukrainian].
- Lazaruk OV, Davidenko IS, Davedenko OM. Prognostic indicators of the duct breast cancer metastasis on the basis of histochemical study of individual properties of proteins. *Eksperimentalna i klinichna medytsyna*. 2017; 2 (75): 104-9. [Ukrainian].
- Pieta B, Samulak D, Opala T, Wilczak M, Grodecka-Gazdecka S, Wieznowska-Maczyńska K. Analysis of the odds ratio for developing breast cancer in different groups of women. *Eur J Gynaecol Oncol*. 2010;31(1):50-4. PMID: 20349781.
- Randi AM, Laffan MA, Starke RD. Von Willebrand Factor, Angiodysplasia and Angiogenesis, *Mediterranean journal of hematology and infectious diseases*. 2013; 5(1): e2013060, DOI 10.4084/MJHID.2013.060.

5. Starke RD, Ferraro F, Paschalaki KE, Dryden NH, McKinnon TAJ, Sutton RE, et al. Endothelial von Willebrand factor regulates angiogenesis. *Blood*. 2011; 117 (3): 1071-80. PMID: PMC3035068. doi: 10.1182/blood-2010-01-264507.
6. Vasylenko YV, Kondratiuk RB, Kolesnykova YA, Kudriashov AH. Expression of vimentin in tumor cells of cancer of various organs and different histological structures. *Patolohiia*. 2014; 1 (30): 84–6. [Russian].

УДК 616-006.6-091.8:616-008.9

ПРОГНОЗ МЕТАСТАЗОВ ПРОТОКОВОГО РАКА ГРУДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПО РЕЗУЛЬТАТАМ НЕКОТОРЫХ ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Лазарук А. В.

Резюме. В исследовании использовали результаты иммуногистохимических исследований 162 наблюдений протокового рака грудной железы на антигены: виментину, von Willebrand factor, металлопротеиназы-2 и 9, с определением величин, которые служили критерием прогноза опухолевых метастазов. На основании определенных критериев прогноза метастазов по каждому из примененных иммуногистохимических методов рассчитывали величины относительного риска и отношения шансов. При ранжировании по относительному риску высшим критерием прогноза метастазов характеризуется виментин в опухолевых клетках, самый низкий – металлопротеиназы-9.

Ключевые слова: грудная железа, метастазы протокового рака, прогноз метастазов, исследования виментина.

UDC 616-006.6-091.8:616-008.9

Prognosis of Metastasis of Ductal Carcinoma by Using Immunohistochemical Researches

Lazaruk O. V.

Abstract. Ductal carcinoma ranks first in the structure of women's mortality from oncological diseases. Every year in Ukraine more than 13 thousand new cases are registered (up to 17,500 by 2014 for unspecified data). The literature contains references to the prediction of metastases using morphometric parameters (tumor size, number of alveolar structures). For predictive purposes, the definition of the odds ratio and relative risk is widely used. These figures refer to the section of evidence-based medicine.

The purpose of the study was to determine the relative risk and relationship of the chances of ductal carcinoma metastatic process on the basis of the criteria for each of the applied immunohistochemical methods (vimentin, von Willebrand factor, metalloproteinase-2 and 9).

Materials and methods. The research used data of 162 protocols of ductal carcinoma. All cases were divided into two groups: a group with lymphogenous metastases (n = 97) and without them (n = 65). All patients underwent immunohistochemical examinations of the surgical material of the breast with primary antibodies against antigens: vimentin, von Willebrand factor, metalloproteinase-2 and 9 (polymeric system of visualization with diaminobenzidine – DAKO). The method of selection of the best values was determined by quantitative criteria for prediction of tumor metastases by each individual method of immunohistochemical research.

Results and discussion. The calculation results of the magnitude of prognostic indicators are ranked by relative risk (Risk Ratio). Concerning the determination of vimentin, the relative risk value is 6.37, the odds ratio is 40.53 with a specificity of 78.46% and a sensitivity of 91.75%. As to the matrix metalloproteinase-2, the relative risk is 4.37, the odds ratio is 16.70 with a specificity of 63.08% and a sensitivity of 90.72%. As to the matrix metalloproteinase-9, the relative risk is 2.59, the odds ratio is 9.63 with a specificity of 73.85% and a sensitivity of 77.32%. As to the factor von Willebrand, the relative risk is 2.65, the odds ratio is 9.32 with a specificity of 70.77% and a sensitivity of 79.38%.

Conclusions. According to the results of the research, the highest individual metastases' prediction of ductal carcinoma revealed during an immunohistochemical investigations of antigens to vimentin. The lowest prognosis for relative risk and odds ratio was obtained in determining matrix metalloproteinase-9.

Keywords: breast, metastasis of ductal carcinoma, prognosis of metastases, vimentin research.

Стаття надійшла 10.11.2017 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs03.01.059

УДК 616.379-008.64:616.155.191]-072:616.717

Песоцкая Л. А.¹, Писаревская О. В.¹, Лакиза Т. В.¹,
Никоненко В. А.², Опрятная Т. О.²

ГАЗОРАЗРЯДНОЕ СВЕЧЕНИЕ СЫВОРОТКИ КРОВИ БОЛЬНЫХ ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНОЙ АНЕМИЕЙ С РАЗЛИЧНЫМИ ПРЕПАРАТАМИ ЖЕЛЕЗА

¹ГУ «Днепропетровская медицинская академия МОЗ Украины», Днепр, Украина

²ГУ «Дорожная клиническая больница на ст. Днепропетровск», Днепр, Украина

lpesotskaya23@gmail.com

Актуальным в терапевтической практике является оптимальное назначения того или иного лекарственного препарата, в том числе железа при железодефицитной анемии. Существующие методы подбора препаратов не учитывают биофизические и энергетические процессы, полевые взаимодействия их с организмом, компонентами крови. Методом, визуализирующим энергетические потоки в биообъекте, является регистрация газоразрядного свечения вокруг него в поле высокого напряжения, что известно, как эффект Кирлиан. Целью исследования было изучить поверхностно-разрядные взаимодействия в сыворотке крови больных железодефицитной анемией при добавлении к ней лекарственных форм железа в сопоставлении с экспериментальными результатами влияния препарата на взвесь эритроцитов. Анализировали параметры гистограммы яркости свечения на Ро пленке контрольных образцов сыворотки крови и образцов сыворотки с добавлением 4-х препаратов железа у двух пациентов. По полученным результатам установлены критерии эффективности лекарственного препарата железа при ЖДА.

Ключевые слова: кирлианография, сыворотка крови, препараты железа.

Актуальность темы. Актуальным в терапевтической практике является оптимальное назначение того или иного лекарственного препарата, в том числе, железа при железодефицитных состояниях и ЖД анемии. Многочисленные подходы в решении этого вопроса основываются на клинико-биохимических показателях. Однако не менее важными являются взаимосвязанные с ними биофизические процессы, определяющие функциональное состояние клетки, ткани, органа и организма в целом. Процесс всех биохимических взаимодействий – это круговорот и превращение энергии, элек-

тронная схема жизни [12]. Энергопотенциал биосистемы является тем критерием жизнеспособности, который в то же время может служить прямым показателем «количества», уровня соматического здоровья индивида [1]. В фотохимии накоплен опыт в разработке молекулярных комплексов, способных захватывать энергию солнечных лучей и использовать ее для возбуждения химических реакций. Открытия Нобелевских лауреатов 2016 в области химии состояли в возможности синтеза молекул с подобием электростатической связи между ними вместо известных в химии ковалентных [6]. Не исключены такие механизмы и в биологических системах.

Таким образом, расширяются наши представления о механизмах функционирования последних, центральное место в которых занимает кровь.

Железо участвует в биохимических процессах, являясь обязательным и незаменимым компонентом различных белков и ферментов, обеспечивающих необходимый уровень системного и клеточного аэробного метаболизма [2].

Уменьшение или увеличение железа в сыворотке крови изменяет электрические характеристики ее белков. Позитивное или негативное влияние того или иного соединения железа на эритроцит повлияет и на электрические характеристики жидкофазной части крови, в частности, сыворотки через «перенос энергии». Это понятие может быть ассоциировано с транспортом электронно-возбужденных состояний по молекулярным белковым комплексам. Электроны, распределенные в белковых структурах, транспортируются в нужное место и обеспечивают процесс окислительного фосфорилирования, то есть энергетического обеспечения функционирования локальной системы [8].

Кровь и межклеточная жидкость принадлежат к природным нанорастворителям. Для них, как для

всех коллоидных растворов, характерна саморегуляция [13]. Это позволяет изучать их, как самостоятельные биообъекты. Важно учитывать роль воды в реализации их энергетических процессов. Изучению разнообразных свойств воды посвящены многие работы, в том числе, существованию ее наноструктур в природе в виде кластеров. Установлено, что слабые внешние влияния могут вызывать выраженные реакции биологических систем и посредник между ними – вода [13].

Методом, визуализирующим энергетические потоки в биообъекте, является регистрация газоразрядного (ГР) свечения вокруг него в поле высокого напряжения, что известно, как эффект Кирлиан [7].

Во время кирлиан-фотографии происходит усиление природной сверхслабой эмиссии фотонов, заряженных частиц, отражающие электрические характеристики, электрохимический потенциал биообъекта [8]. Исходя из наших прошлых исследований ГР свечения разных образцов воды [9], биологической жидкости [11], крови [3], нам представилось возможным использование метода в оценке электрохимических взаимодействий компонентов крови с разными соединениями железа. Ранее нами были выявлены различия в ГР свечении взвеси лимфоцитов больных ЖДА при добавлении различных препаратов железа [10]. Несомненным явилось то, что изменение энергетического состояния клеточных компонентов крови в результате этого влияли на электромагнитную динамическую структуру жидкофазной ее составляющей, в частности сыворотки. Проследившись основополагающая роль для жизнедеятельности объекта состояние его биополя, выполняющего информационную регуляцию [5]. Полученные данные нуждались в дальнейшем анализе и эмпирическом обобщении.

Целью работы было изучить кирлиан-изображения поверхностно-разрядных взаимодействий в сыворотке крови больных железодефицитной анемией при добавлении к ней лекарственных форм железа.

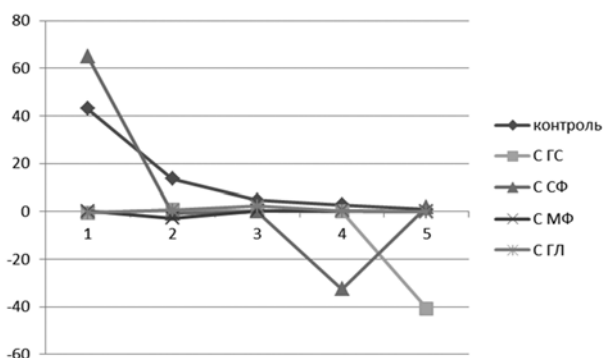


Рис. 1. ОЯС образцов сыворотки пациента Д

Материал и методы исследования. На приборе «РЕК1», с использованием Ро-пленки фотографировали ГР свечение контрольные образцы сыворотки крови 2-х пациентов с ЖДА и таковые после добавления к ним препаратов с органическими (глобIRON – ГЛ, гемсинерал – ГС) и неорганическими (сорбифер – СФ, мегаферин – МФ) соединениями железа. Фотографировали по 30 капель каждого образца, которые сканировали для последующей компьютерной обработки [4]. Строили гистограммы яркости свечения образцов, рассчитывали их медианы на каждом из 7-и поддиапазонов (ПД) графика. Вычисляли разницы медиан яркости ГР свечения последующего и предыдущего поддиапазонов и их отношение (ОЯС).

Результаты исследования и их обсуждение. Полученные результаты для пациента Д. представлены на графике (рис. 1).

На графике видна монотонность показателей кривой в образцах сыворотки с препаратами ГС, ГЛ, МФ. Это отражает выделение в короне ГР свечения равномерных по толщине слоев с различным по интенсивности рисунком стримеров, что бывает при тесной структурной взаимосвязи компонентов в жидкофазной среде.

Резкое изменение показателей кривой наблюдается у образцов сыворотки с СФ и ГС в 4–5 ПД, граничащих по гистограмме с фоном пленки. Это свидетельствовало о выраженных разграничениях с ней капли по электрическим характеристикам. У образца с ГС в светлой части ГР свечения короны на один слой было больше, чем с СФ. Этот наружный слой представлен тонкой люминесценцией, характерной для высокоорганизованной структуры с малым количеством свободной воды, вступающей в физико-химические реакции с реактивом пленки. Во взвеси с СФ монотонность в графике наблюдалась со 2-ого ПД после резкого уменьшения ОЯС. Т.е., имело место преобладание умеренно интенсивного ГР свечения. Добавление СФ и ГС в сыворотку крови изменило динамическую структуру ее поверхностно-зарядных взаимодействий составляющих ее объектов, расширяя зону ГР и свидетельствуя об увеличении реактивности сыворотки (рис. 2).

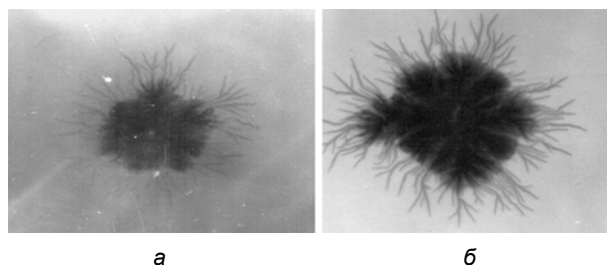


Рис. 2. ГР свечение сыворотки в контроле (а) и с СФ (б)

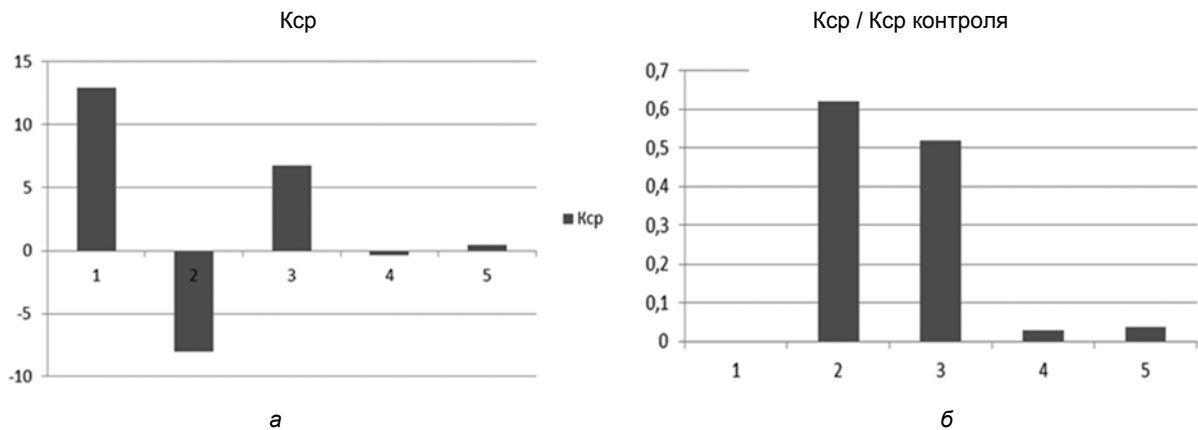


Рис. 3. Средние ОЯС образцов (а) и отношение их к контролю (б) у пациента Д.

Примечания: 1 – контроль, 2 – с ГС, 3 – с СФ, 4 – с МФ, 5 – с ГЛ.

Монотонность в графике образцов с ГЛ и МФ при отсутствии резкого изменения ОЯС в ПД фона пленки свидетельствует о низком энергопотенциале системы в целом.

В контрольном образце наблюдалось более постепенное снижение ОЯС, т.е. менее выраженное различие в толщине слоев с различным ГР свечением, меньше взаимосвязанных структур веществ, хотя и с преобладанием свободной, вне молекулярных комплексов, воды.

Для оценки коррекции препаратами железа нарушенного векторного или информационного поля Гурвича исследуемые образцы сыворотки сравнили по средним величинам ОЯС ГР свечения для каждого ПД между собой и с контрольным (рис. 3а). Для стойкого терапевтического эффекта необходима определенная сила скорректированного биополя. Ее анализировали по степени изменения интенсивности газового разряда, которую оценивали по отношению показателей образцов сыворотки с железом к контролю в абсолютных величинах (рис. 3б).

Между образцами сыворотки в контроле и с различными препаратами железа выявлены определенные отличия. В частности, в образце сыворотки с ГС, в отличие от других, наблюдается резкое уменьшение изменений яркости свечения. Это свидетельствует, как уже упоминалось, о контрастности рисунка Ки-изображения с фоном пленки.

В контрольном образце и образце сыворотки с СФ наблюдается рост изменений параметров яркости ГР свечения, что отражает расширение короны разрядов с уменьшением контрастности, т.е. энергетики. Известно, что небольшое количество объектов с большей массой или сильными стабильными свойствами в определенной системе (в данном случае источники газового разряда) более

влияют на изменения свойств самой системы, чем большое количество объектов, но с меньшей массой или слабыми свойствами [14]. В нашем случае, к первому варианту влияния на систему можно отнести взвесь с ГС, ко второму – с СФ. Добавление к сыворотке ГЛ и МФ, как уже упоминалось, уменьшают энергетику системы в целом.

Из представленного графика на рис. 3б видим, что показатели образцов сыворотки с ГС и СФ составляют более половины показателя контроля, в отличие от образцов с ГЛ и МФ. С последними препаратами сила природного энергоинформационного поля крови пациента практически не изменилась. Т.е., для данного пациента последние препараты железа не окажут стойкого лечебного эффекта. Экспериментально наблюдали полный гемолиз в образцах эритроцитов с ними, в отличие от эритроцитов с ГС.

Аналогичным образом проанализировали полученные данные у другого пациента Х. (рис. 4, 5).

В отличие от пациента Д., наблюдается монотонность в показателях ОЯС у образца с ГС после увеличения во 2-м ПД и очерченной границей с

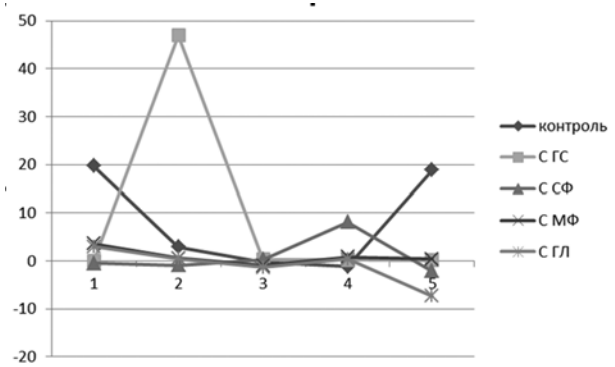


Рис. 4. ОЯС образцов сыворотки пациента Х

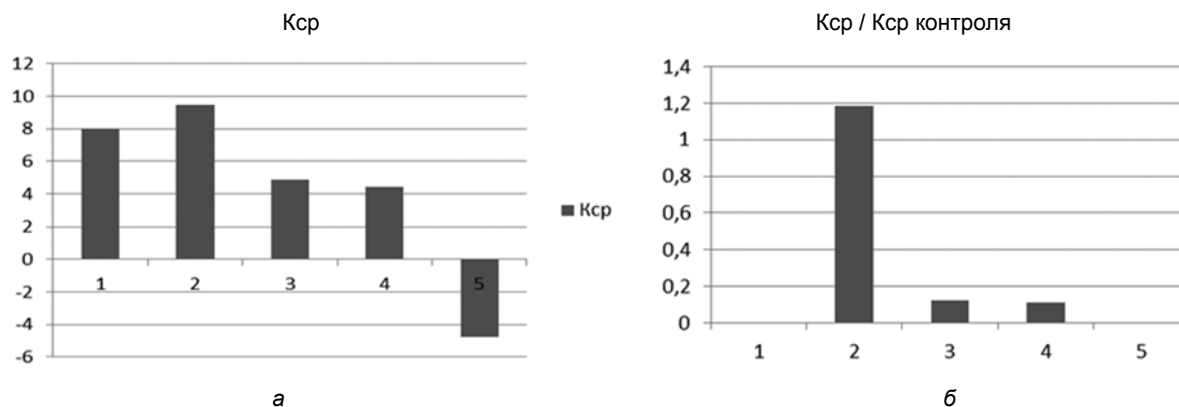


Рис. 5. Средние ОЯС образцов (а) и отношение их к контролю (б) у пациента X.

Примечания: 1 – контроль, 2 – с ГС, 3 – с СФ, 4 – с МФ, 5 – с ГЛ.

фоном пленки. Более широкий слой ГР свечения в средней по интенсивности части гистограммы яркости может отражать часть несвязанных в биомолекулы ионов железа. Кривые показателей других образцов все монотонны, без контрастности капли с фоном, что свидетельствует, как упоминалось выше, о низком энергопотенциале системы в целом. В контрольном образце преобладала реактивность с большим количеством свободной воды, но меньшей шириной ГР, контрастностью с фоном, в отличие от образца с ГС.

При последующем анализе ОЯС в сравнение с контролем наблюдаются максимальные изменения (рис. 5а) динамической структуры крови при добавлении ГС и ГЛ. При добавлении к сыворотке ГС, по сравнению с контролем, наблюдается увеличение средних параметров ОЯС изображения, превышая контрольные. Это отражает расширение короны ГР при увеличении активности поверхностно-разрядных взаимодействий, связанных с усилением реактивности внутренних структур сыворотки.

Природное биополе, по оценке отношения параметров к контролю (рис. 5б), увеличило свои силовые характеристики при добавлении ГС. Уменьшение ОЯС образца с ГЛ (рис. 4) может положительно повлиять на системную регуляцию при достаточном ее энергопотенциале. Однако, из рис. 5б видно, что последний не высокий. Т.е., для данного пациента, как и для пациента Д., наиболее

оптимален по коррекции энергоинформационной составляющей крови препарат ГС. При его добавлении к эритроцитам пациента через сутки наблюдали некоторое увеличение количества их, по сравнению с контролем, в отличие от гемолиза эритроцитов с другими используемыми в эксперименте препаратами железа. Очевидно, имело место активация созревания предшественников эритроцитов, хотя и в незначительном количестве.

Выводы

1. Проведенные исследования продемонстрировали неоднозначные поверхностно-разрядные явления в поле высокого напряжения в сыворотке крови пациентов ЖДА при добавлении к ней различных препаратов железа.
2. Для оценки влияния препаратов железа на биополе крови пациента при анализе кирлианогамм необходимо анализировать показатели изменения ОЯС в сравнении с контролем, а также их выраженность, отражающие эффективность конкретного препарата.
3. Результаты кирлианографического исследования сыворотки крови сопоставимы с экспериментальными морфологическими данными эритроцитов.

Перспективы дальнейших исследований.

Полученные результаты имеют прикладное значение и нуждаются в дальнейших исследованиях в этом направлении для оптимального выбора лекарственных препараты железа при ЖДА.

References

1. Apanasenko GL. *Evolutsiya bioenergetiki i zdorove cheloveka*. SPb: Petropolis, 1992. 124 s. [Russian].
2. Babanov SA, Agarkova IA. Klinicheskaya farmakologiya sovremennykh preparatov zheleza i ikh mesto v terapii zhelezodefitsitnykh anemiy. *RMZh*. 2012; 20: 990-5. [Russian].
3. Glukhova NV, Pisots'ka LA. Diagnostika zakhvoryuvan' kroví na osnoví klasternogo analízu zobrazen' gazorozryadnogo svítínnya. *Medichna ínformatika ta ínzhenéríya*. 2014;3:58-63. [Ukrainian].
4. Glukhova NV. Otsinka neviznachenosti informativnikh oznak zobrazen gazorozryadnogo viprominyuvannya. *Sistemi obrobki informatsiyi*. 2016; 3 (140): 43-7. [Ukrainian].
5. Gurvich AG. *Printsipy analiticheskoy biologii i teorii kletochnykh poley*. M.: Nauka, 1991. 250 s. [Russian].

6. Koval E. Molekulyarnye mashiny otkroyut novye vozmozhnosti v onkologii? *Zdorov'ya Ukrayini*. 2017; 2 (48): 17. [Russian].
7. *Avt svid №106401*, kl. G03V 41/00. Sposob polucheniya fotograficheskikh snimkov razlichnogo roda obyektov / Kirlian SD; zayavl 5.09.1949. opubl 1.01.1957. [Russian].
8. Korotkov KG. *Energiya nashikh mysley*. M: «Eksmo», 2009. 352 s. [Russian].
9. *Patent 112809 Ukraine*, MPK (2016/01) G01N 21/00. Sposib vyznachennya stupenya koherentnosti stanu vody / Pisotska LA, Mintser OP, Hlukhova NV (UA); zayavnik i vlasnik patentu Pisotska LA; zayavl 2.03.15; opubl 25.10.16. [Ukrainian].
10. Pesotskaya LA, Glukhova NV, Lakiza TV, Simonova TA, Pisarevskaya OV. Otsenka fiziologicheskogo sostoyaniya komponentov krovi s ispolzovaniem metoda registratsii gazorazryadnogo svecheniya. *Ukrayinskiy zhurnal meditsini, biologiyi ta sportu*. 2017; 2 (4): 94-101. [Russian]. <https://doi.org/10.26693/jmbs02.02.094>.
11. Povstyanny VA, Pesotskaya LA, Glukhova NV, Evdokimenko NM. Osobennosti gazorazryadnogo svecheniya zhidkosti iz Akhilova sukhozhilliya i izmeneniy otelnykh ee komponentov v pozdnem postmortalnom periode. *Ukrayinskiy zhurnal meditsini, biologiyi ta sportu*. 2017; 2 (4): 102-8. [Russian]. <https://doi.org/10.26693/jmbs02.02.102>.
12. Samoylov VO. *Meditsinskaya biofizika*. SPb: Spetslit, 2007. 192 s. [Russian].
13. Chekman IS. Prirodni nanotekhnologiyi u zhiviyi klitini: poglyad na problemu. *Likarska sprava*. 2012; 8: 3-13. [Ukrainian].
14. Teoriya perkolyatsii. [digital resource]. Available from: <http://mirznanii.com/a/323013/teoriya-perkolyatsii> [Russian].

УДК 616.379-008.64:616.155.191]-072:616.717

ГАЗОРОЗРЯДНІ СВІТІННЯ СИРОВАТКИ КРОВІ ХВОРИХ НА ЗАЛІЗОДЕФІЦИТНУ АНЕМІЮ З РІЗНИМИ ПРЕПАРАТАМИ ЗАЛІЗА

**Пісоцька Л. А., Писаревська О. В., Лакіза Т. В.,
Никоненко В. О., Опрятна Т. О.**

Резюме. Актуальним в терапевтичній практиці є оптимальне призначення того або іншого лікарського препарату, в тому числі, заліза при залізодефіцитній анемії. Існуючі методи підбору препаратів не враховують біофізичні та енергетичні процеси, польові їх взаємодії з організмом, компонентами крові. Методом, візуалізуючи енергетичні потоки в біооб'єкті, є реєстрація газорозрядного свічення навколо нього в полі високої напруги, що відомо, як ефект Кірліан. Метою дослідження було вивчити поверхнево-розрядні взаємодії в сироватці крові хворих на залізодефіцитну анемію при додаванні до неї лікарських форм заліза в зіставленні з експериментальними результатами впливу препарату на суспензію еритроцитів. Аналізували параметри гістограм яскравості світіння на Ро плівці контрольних зразків сироватки крові та зразків сироватки з додаванням 4-х препаратів заліза у двох пацієнтів. За отриманими результатами встановлено критерії ефективності лікарського препарату заліза при залізодефіцитній анемії.

Ключові слова: кірліанографія, газорозрядне світіння, сироватка крові, препарати заліза.

UDC 616.379-008.64:616.155.191]-072:616.717

Gas-Discharge Glow of the Blood Serum of Patients with Iron Deficiency Anemia with Different Iron Medicines

**Pesotskaya L. A., Pisarevskaya O. V., Lakiza T. V.,
Nikonenko V. A., Oprjatnaya T. O.**

Abstract. Prescribing any drug, including iron for iron deficiency anemia patient is the best decision in current therapeutic practice. Existing methods of selection of drugs does not take into account the biophysical and energetic processes, field interactions of blood components with the human body. The method, which visualizes the energy flows of the biological object, is the registration of gas discharge glow around it in the field of high voltage, which is known as the Kirlian effect.

The purpose of the study was to examine surface-bit of interaction in the serum of patients with iron deficiency anemia by adding to it dosage forms of iron in comparison with the experimental results of the effect of the drug on the suspension of erythrocytes.

We photographed 30 drops of each sample and scanned them for subsequent computer processing. We also built the histogram of the brightness of the samples, calculated their medians for each of the 7 sub-bands of the graph. After that we calculated difference of the median brightness of the glow discharge previous and next sub-bands and their attitude. The next step was to analyze the parameters of the histogram of the brightness of the Ro film control serum samples blood and serum samples with the addition of the 4 iron medicines in two patients. According to the obtained results we established the criteria for the effectiveness of the drug of iron in IDA for each patient.

Both patients turned out to be the optimal drug ferrous fumarate iron mineral. We revealed certain differences between the serum samples in the control and different iron drugs. In particular, the sample of serum geminorum, unlike others, had a dramatic decrease in the change in the brightness. This indicates higher contrast of the pattern image, which underlines the greater energy of the object.

On the contrary, in the control sample and the serum sample with iron sulfate by sorbetero there is a growth of parameter changes. The brightness of gas discharge luminescence reflects the extension of the corona discharges with a decrease in contrast-energy.

The chart indicators serum samples with geminorum and sorbetero account for more than half of the rate control, in contrast to samples with globarena and megatherium. The latter drugs did not change the power of natural energy-field of the patient's blood. That is, the last iron supplementation will not have a stable treatment effect for these patients. The experimentally observed complete hemolysis in the samples of erythrocytes with these medicines was in contrast to erythrocytes with geminorum.

Studies showed mixed surface-discharge phenomena in high voltage field in the sera of patients waiting for you add to it the various medicines of iron. To assess the impact of iron medicines on the biofield of the patient's blood in the analysis of the photograms it is necessary to analyze attitude change in the brightness of the samples in comparison with control, as well as their severity.

According to the results of blood serum kirlianograms we found them comparable with experimental morphological data of red blood cells. The obtained results have practical significance and need to be further researched for the optimal choice of iron medicines in IDA.

Keywords: Kirlian photography, as-discharge glow, blood serum, iron medicines.

Стаття надійшла 25.10.2017 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs03.01.065

УДК 616.24+23:616.233-4/616-091.8

Півоварова О. А.

УЛЬТРАСТРУКТУРНА ХАРАКТЕРИСТИКА МУКОЦИЛІАРНОГО БАР'ЄРУ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІЙ ГІПЕРГЛІКЕМІЇ

Приватний вищий навчальний заклад «Київський медичний університет», Україна

kseniapivovarova1975@gmail.com

Об'єктом дослідження були 47 білих щурів лінії Wistar, з масою $234,0 \pm 2,64$ г, у віці $5,8 \pm 0,02$ м., група контролю включала 43 тварини. Ультраматроскопічні особливості компонентів мукоциліарного бар'єру вивчали на ідентичних ділянках тканини дихальної системи.

В результаті дослідження при експериментальній гіперглікемії було зафіксовано зрушення бронхіального епітелію з розвитком прогресуючої атрофії, трансформацію строми мукоциліарного бар'єру. В бронхіальних епітеліоцитах зазначалася клітинна зміна форми, в базальних клітинах – електронної щільності цитоплазми, у війчастих епітеліоцитах – пошкодження циліарного апарату у вигляді порушення регулярного розташування війок, в келихоподібних клітинах – підвищена осміофільність цитоплазматического матриксу та секреторних гранул в групі діабетичних щурів. Зафіксовано збільшення діаметра і зменшення щільності розташування війок миготливого епітелію в групі щурів з експериментальним діабетом.

Таким чином, в групі діабетичних щурів ультраструктурні зміни бронхіального епітелію свідчать про зміни нормального фенотипу слизової оболонки бронхів з порушенням регенераторних і обмінних процесів, що виявляється порушенням бар'єрної функції повітроносних шляхів.

Ключові слова: експериментальний цукровий діабет, мукоциліарний бар'єр, вій миготливого епітелію нижніх повітроносних шляхів.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота є фрагментом науково-дослідної роботи «Захворювання органів дихання з ураженням шлунково-кишкового тракту. Коморбідна патологія», № держ. реєстрації 0111U001080.

Вступ. Існує думка, що захворювання нижніх повітроносних шляхів призводять до порушення неспецифічних механізмів місцевої захисної системи – зміни мукоциліарного бар'єру (МБ) [10], що представляє собою захисний механізм, який оберігає макроорганізм від патогенного впливу різних екзогенних факторів. Цілком обґрунтованим вигля-

дає припущення, що результатом патогенетичних порушень є мукостаз, розвиток хронічного запального процесу, фіброзних змін в бронхах [16].

У літературі існують обширні відомості, в яких підкреслюється, що очищення дихальних шляхів від різних інгалірованих частинок залежить від багатьох причин, що визначають морфофункціональний стан цілого ряду окремих структур стінки бронхів [4, 17, 19], але основними умовами ефективності МБ служать три фактори: збереження циліарної активності миготливого епітелію, оптимальна якість і кількісна характеристика бронхіального секрету, а також цілісність морфологічної структури гладких м'язів підслизової оболонки бронхів [8, 9, 18].

Разом з тим, кількість клінічних досліджень, що характеризують морфофункціональні особливості МБ при цукровому діабеті, досить мало, а в здебільшого вони досить фрагментарні. Наприклад, в дослідженнях Не М.У., Ну У. та соавт., було встановлено потовщення товщини базальної мембрани бронхіальних епітеліальних клітин, альвеолярного епітелію [11, 14], в роботах Kalicka R. та соавт. вказано на зміну тільки ендотелію капілярів бронхіального дерева при гіперглікемії [15].

Для клінічної ендокринології обмежені відомості про характер ультраструктурних перетворень МБ у хворих з порушеннями вуглеводного обміну, що не дозволяє в повній мірі проводити цілеспрямовану патогенетичну лікувальну корекцію.

Таким чином, **метою роботи** було вивчення ультрамікроскопічних особливостей компонентів МБ на моделі експериментального цукрового діабету (ЕЦД).

Матеріали та методи дослідження. В якості об'єкта дослідження використовували 47 білих щурів (самці) лінії Wistar із початковою масою $234,0 \pm 2,64$ г., у віці $5,8 \pm 0,02$ місяців і 43 особи контрольної групи з масою тіла $231,5,00 \pm 1,91$ г., у віці $5,9 \pm 0,01$ місяців. Модель ЕЦД відтворювали одноразовим внутрішньочеревним введенням стрептозотоцину (SIGMA, США) в 0,1 М цитратному буфері рН 4,5, щурам Wistar в дозі 60 мг/кг. Введення стрептозотоцину здійснювали після попередньої

24-годинної депривації їжі при збереженому доступі до води. Визначення концентрації глюкози крові з хвостової вени проводили глюкозооксидазним методом. Для подальших досліджень були використані тільки лабораторні тварини з підвищеним рівнем глюкози (>11 ммоль/л). Тривалість життя лабораторних тварин становила 18 тижнів (після реєстрації гіперглікемії).

Із метою вивчення ультрамікроскопічних особливостей компонентів МБ при діабеті, щурів виводили з експеримента шляхом декапітації. У тварин брали шматочки тканини з ідентичних ділянок дихальної системи. Фіксацію матеріалу проводили негайно, вносячи зразки тканини в забуферений 2,5% розчин глютарового альдегіду. Дофіксацію матеріалу здійснювали за допомогою реактиву Колфілда (на основі 2% розчину чотириокису осмію, рН – 7,3); зневоднення матеріалу проводили в спиртах зростаючої концентрації, абсолютних спирті і ацетоні; подальша заливка в епо-аралдіт (фірми Fluka, Швейцарія) проводилася згідно загальноприйнятої методики [1]. Ультратонкі зрізи товщиною 40–60 нм для перегляду в електронному мікроскопі контрастували 1% розчином уранілацетату і розчином цитрату свинцю (всі використовувані реактиви фірми Sigma, США) за методикою Рейнольдса [2]. Перегляд препаратів здійснювали за допомогою електронного мікроскопа ПЕМ–125К (Україна). Морфометричні та стереометричні дослідження проводили, базуючись на підходах Вейбеля.

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).

Аналіз отриманих результатів проводився на персональному комп'ютері з використанням пакету ліцензійних програм "Statistica".

Результати дослідження та їх обговорення.

Згідно з проведеним дослідженням, пошкодження

бронхіального епітелію, і зокрема його злушчування, було одним з головних механізмів в патогенезі функціональних порушень МБ.

Електронно-мікроскопічне дослідження слизової оболонки бронхіального дерева піддослідних гризунів засвідчило розвиток прогресуючої атрофії паренхиматозного компартмента і пов'язаних з нею перебудов стромы МБ в групі щурів з ЕЦД. При аналізі матеріалу, зазначалося збереження мукоциліарного фенотипу епітелію в групі з ЕЦД, хоча частина війчастих епітеліоцитів перебувала без циліарного апарату.

Дані зміни, в групі діабетичних щурів, супроводжувалися вираженою дистрофією і дегенерацією багаторядного миготливого епітелію, який на великому протязі заміщався на одно- або дворядний атрофований, або був схильний до плоскоклітинної метаблазії.

Бронхіальні епітеліоцити в ділянках атрофії приймали кубічну або ще більш сплюснену форму, втрачали вії.

Базальні клітини і малодиференційовані епітеліоцити в більшості спостережень мали варіювання електронної щільності цитоплазми, що містила безліч вільних рибосом і полісом, дрібні мітохондрії з щільно упакованими кристами. Ядра мали нерівний контур, дрібні грудочки гетерохроматину і великі ядерця, іноді визначалися численні ядерні пори.

У війчастих епітеліоцитах спостерігалось пошкодження циліарного апарату у вигляді порушення регулярного розташування війок. Місцями вії виглядали набряклими, їх зовнішня мембрана ставала хвилястою. Втрачені вії заміщувалися різної форми цитоплазматичними виростами і мікрроворсинками на апікальній поверхні, ядра ставали гіперхромними.

Келихоподібні клітини розташовувалися групами, зазначалося їх переповнення крупними електронно-світлим гранулами. У над'ядерній частині келихоподібних клітин іноді розрізнялися гіперплазований пластинчастий комплекс, елементи гранулярної цитоплазматичної мережі, окремі рибосоми

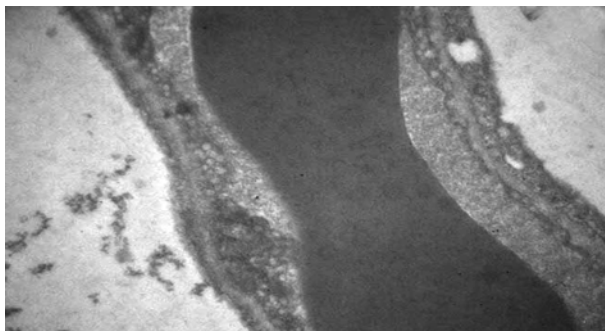


Рис. 1. Келихоподібна клітина з ознаками різкого посилення піноцитозу. Електроннограма. 36. X 25500

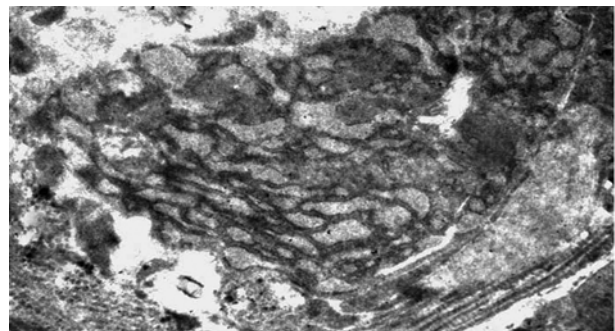


Рис. 2. Ділянки гранулярного саркоплазматичного ретикулуму. Напруження процесів синтезу білка,

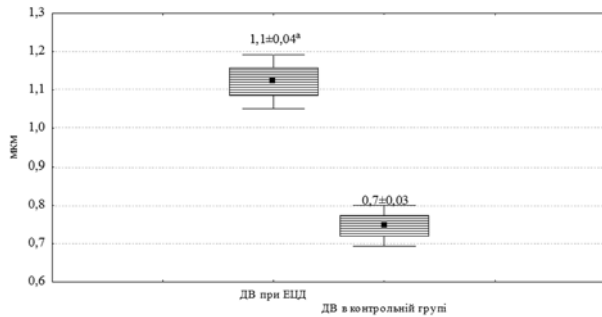


Рис. 3. Діаметр війок миготливого епітелію нижніх повітряноносних шляхів в досліджуваних групах

Примітки: а – $p < 0,001$ порівняно з контрольною групою; ДР при ЕЦД / ДР в контр.гр. : t -знач. = 8,20; $p = 0,000006$; F -відн.дисп. = 1,88.

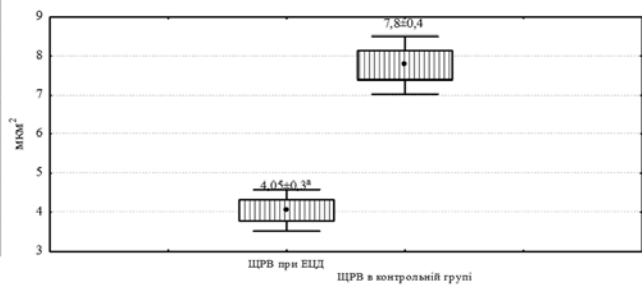


Рис. 4. Щільність розташування війок миготливого епітелію нижніх повітряноносних шляхів в досліджуваних групах

Примітки: а – $p < 0,001$ порівняно з контрольною групою; ЩРВ при ЕЦД / ЩРВ в контр.гр. : t -знач. = -8,14; $p = 0,000008$; F -відн.дисп. = 1,75.

і мітохондрії. Цитоплазматичний матрикс і секреторні гранули келихоподібних клітин характеризувалися підвищеною осміофільністю, що свідчило про гальмування секреторної активності по типу гіпосекреції.

В результаті дослідження структурних змін було встановлено різке посилення піноцитоза, що прийнято розглядати як напруження обмінних процесів (рис. 1).

Крім цього, звертало на себе увагу поява обширних ділянок гранулярного саркоплазматичного ретикулу, що свідчило про напруження процесів синтезу білка (рис. 2).

В результаті проведеного стереометричного дослідження, було встановлено, що в групі щурів з ЕЦД діаметр війок (ДВ) миготливого епітелію становив – $1,1 \pm 0,04$ мкм, що було в 1,6 разів більше по відношенню до подібних змін, зафіксованих в контрольній групі, де результат дорівнював – $0,7 \pm 0,03$ мкм.

Характеристика ДВ миготливого епітелію нижніх повітряноносних шляхів представлена на рис. 3.

У проведеному статистичному аналізі, найбільший показник ДВ миготливого епітелію нижніх повітряноносних шляхів в групі щурів з ЕЦД, знаходився в інтервалі від 1,2 до 1,4 мкм у 13 (27,5%) тварин, від 1,0 до 1,2 мкм у 12 (25,5%) щурів. Тоді як в контрольній групі, найбільша частота зустрічаємості ДВ була в інтервалі 0,6 до 0,8 мкм у 17 (39,5%) досліджуваних, а також в інтервалі від 0,4 до 0,6 мкм у 15 (34,9 %) щурів.

Розподіл та частота виявлення різних значень ДВ миготливого епітелію нижніх повітряноносних шляхів в групі щурів з ЕЦД представлено в табл. 1.

Порушення очисної функції мукоциліарного апарату бронхіального дерева може визначатися не тільки зміною структури вій, але і зміною їх кількості на поверхні слизової.

В ході дослідження, був проведений підрахунок щільності розташування війок (ЩРВ) на слизовій нижніх повітряноносних шляхів. У групі з ЕЦД даний показник становив – $4,05 \pm 0,3$ мкм² що було в 1,9 разів менше, при порівнянні зі значеннями в контрольній групі – $7,8 \pm 0,4$ мкм² (рис. 4).

Таблиця 1 – Розподіл та частота виявлення різних значень діаметра війок миготливого епітелію нижніх повітряноносних шляхів у досліджуваних груп щурів

Група щурів з ЕЦД K-S d=0,16, W=0,95, p=0,003				
Інтервал розподілу	Частота	Кумул. частота	Відсоток	Кумул. %
,6000000<x<=,8000000	9 ^a	9	19,1489	40,4255
,8000000<x<=1,000000	10	19	21,2766	95,7447
1,000000<x<=1,200000	12 ^a	31	25,5319	97,8723
1,200000<x<=1,400000	13 ^a	44	27,6595	97,8723
1,400000<x<=1,600000	3	47	6,38298	100,0000
Контрольна група K-S d=0,18, W=0,92, p=0,007				
Інтервал розподілу	Частота	Кумул. частота	Відсоток	Кумул. %
,4000000<x<=,6000000	15	15	34,88372	34,8837
,6000000<x<=,8000000	17	32	39,53488	74,4186
,8000000<x<=1,000000	9	41	20,93023	95,3488
1,000000<x<=1,200000	2	43	4,65116	100,0000

Примітка: а – $p < 0,001$ статистично вірогідна відмінність між рівнем різних значень діаметра війок миготливого епітелію нижніх повітряноносних шляхів при ЕЦД в порівнянні з інтактними щурами.

Таблиця 2 – Розподіл та частота виявлення різних значень щільності розташування війок миготливого епітелію нижніх повітроносних шляхів у досліджуваних груп щурів

Група щурів з ЕЦД K-S d=0,07, W=0,96, p=0,020				
Інтервал розподілу	Частота	Кумул. частота	Відсоток	Кумул. %
,2875000<x<=2,112500	8	8	17,02128	17,0213
2,112500<x<=3,937500	16 ^a	24	34,04255	51,0638
3,937500<x<=5,762500	14 ^a	38	29,78723	80,8511
5,762500<x<=7,587500	7	45	14,89362	95,7447
7,587500<x<=9,412500	2	47	4,25532	100,0000
Контрольна група K-S d=0,12, W=0,94, p=0,025				
Інтервал розподілу	Частота	Кумул. частота	Відсоток	Кумул. %
,1500000<x<=2,550000	2	2	4,25532	4,2553
2,550000<x<=5,250000	3	5	6,38298	10,6383
5,250000<x<=7,950000	16 ^b	21	34,04255	44,6809
7,950000<x<=10,650000	19 ^b	40	40,42553	85,1064
10,650000<x<=13,350000	3	43	6,38298	91,4894

Примітки: ^a – p<0,001 статистично вірогідна відмінність між рівнем різних значень щільності розташування війок миготливого епітелію нижніх повітроносних шляхів при ЕЦД в порівнянні з інтактними щурами; ^b – p<0,001 статистично вірогідна відмінність між рівнем різних значень щільності розташування війок миготливого епітелію нижніх повітроносних шляхів в групі інтактних щурів в порівнянні з групою з ЕЦД.

На основі статистичних законів розподілу, частота зустрічальності ЩРВ на слизовій в групі щурів з ЕЦД розподілялася таким чином: в інтервалі від 2,1 до 3,9 мкм² знаходилося найбільша кількість значень – 16 (34,04%), і в інтервалі від 3,9 до 5,7 мкм² – 14 (29,8%), на відміну від контрольної групи, де в даних інтервалах розподіл було виявлено лише у 5 (11,6%) тварин. У інтактних щурів, частота зустрічальності ЩРВ на слизовій спостерігалася в інтервалі від 7,9 до 10,6 у 19 (40,4%) осіб і в інтервалі від 5,3 до 7,9 у 16 (34,04%), що було значно вище при порівнянні з частотою зустрічальності ЩРВ в групі щурів з ЕЦД (**табл. 2**).

Проведені раніше дослідження вказували на розвиток дистрофічних змін і порушення гомеостазу слизової оболонки бронхіального дерева, які перебували в прямій залежності від тривалості впливу гіперглікемії [7]. Виявлені в даній роботі електронно-мікроскопічні ознаки супроводжувалися зниженням репаративної регенерації тканин, що сприяло поглибленню патологічного процесу.

У роботах Hiemstra P. S. та соавт., наводяться дані про дистрофічні бронхопатії внаслідок розвитку регенераторно-пластичної недостатності [12], яка характеризується скороченням або припиненням синтезу клітинних білків під дією пошкоджуючих ендогенних факторів, на думку інших, саме це

призводить до порушення процесів обміну в клітинах бронхіального дерева і неможливості виконання ними своїх функціональних призначень [13, 3, 5], що знайшло підтвердження в даному дослідженні. Встановлена в ході роботи структурно-функціональна перебудова бронхіального епітелію свідчить про порушення в системі мукоциліарного транспорту при гіперглікемії.

Виявлення неоднорідних по електроннооптичній щільності клітин в групі щурів з ЕЦД пов'язували з їх різним функціональним станом. У групі діабетичних гризунів мало місце напруження обмінних процесів і процесів синтезу білка в досліджуваних тканинах. Досить вивчена роль піноцитозу в процесі перенесення речовин через ендотелій показала, що мікровезікуляція, вакуолізація і пузиреутворення в ендотелії являють собою єдиний процес, пов'язаний з функціональною активністю поверхні ендотеліальних клітин і грає в умовах патології бар'єрну роль на субклітинному рівні [6, 20], беручи участь в дегідратації

тканин, однак, під впливом гіперглікемії цей механізм не може забезпечити захист в результаті чого, було виявлено набряк клітин та інтерстиціальних просторів внаслідок посилення процесів трансендотеліального перенесення рідини і речовин.

Висновки. Таким чином, при електронно-мікроскопічному аналізі слизової оболонки респіраторного тракту, в групі щурів з ЕЦД відзначені стереотипні ультраструктурні зміни бронхіального епітелію і ендотеліоцитів капілярів, що свідчать про зниження регенераторних процесів і зміні в багатьох випадках нормального фенотипу епітелію бронхів з порушенням обмінних процесів компонентів МБ.

Проведені стереометричні підрахунки дозволили нам виявити збільшення товщини і зменшення щільності розташування війок миготливого епітелію на слизовій оболонці нижніх повітроносних шляхів у щурів з ЕЦД, що свідчить про ультраструктурні порушення в системі транспортування речовин МБ при діабеті.

Перспективи подальшого дослідження полягають в розробці інструментальних діагностичних методів для прижиттєвого дослідження мукоциліарної системи у людини і способів лікувальної корекції.

References

1. Karupu VYa. *Elektronnaya mikroskopiya*. K: Vishcha shkola, 1984. 208 s. [Russian].
2. Uikli B. *Elektronnaya mikroskopiya dlya nachinayushchikh*. M: Mir, 1975. 326 s. [Russian].
3. Bennett WD, Daviskas E, Hasani A, Mortensen J, Fleming J, Scheuch G. Mucociliary and cough clearance as a biomarker for therapeutic development. *Cell journal of aerosol medicine and pulmonary drug delivery*. 2010; 23 (5): 261-72. doi.org/10.1089/jamp.2010.0823.
4. Braiman A, Priel Z. Efficient mucociliary transport relies on efficient regulation of ciliary beating. *Respiratory physiology and neurobiology*. 2008; 163 (1-3): 202-7. PMID: 18586580. doi.org/10.1016/j.resp.2008.05.010.
5. Bustamante-Marin XM, Ostrowski LE. Cilia and mucociliary clearance. *Cold spring harbor perspectives in biology*. 2016; 9 (4): a02824. PMID: 27864314. doi.org/10.1101/cshperspect.a028241.
6. Button B, Cai L, Ehre C, Kesimer M, Hill DB, Sheehan JK, Boucher RC, Rubinstein M. A periciliary brush promotes the lung health by separating the mucus layer from airway epithelia. *Science*. 2012; 337 (6097): 937-41. PMID: 22923574. PMCID: PMC3633213. doi: 10.1126/science.1223012.
7. Cichosz SL, Vestergaard ET, Hejlesen O. Muscle grip strength is associated to reduced pulmonary capacity in patients with diabetes. *Primary care diabetes*. 2017; 133: S1751-53. doi: 10.1016/j.pcd.2017.06.007.
8. Fedorovich GV. Model of mucociliary clearance of the lung. *Pulmonology*. 2016; 26 (2): 222-30. doi.org/10.18093/0869-0189-2016-26-2-222-230.
9. Fliegau M, Sonnen AF, Kremer B, Henneke Ph. Mucociliary clearance defects in a murine In vitro model of pneumococcal airway infection. *Public library of science*. 2013; 8 (3): 599. doi.org/10.1371/journal.pone.0059925
10. Grossan M. Mucociliary clearance-therapeutic aids. *Journal of otolaryngology - ENT research*. 2017; 8 (1): 15-8. doi.org/10.15406/joentr.2017.08.00235.
11. He MY, Wang G, Han SS. Negative impact of hyperglycaemia on mouse alveolar development. *Cell cycle*. 2017; 23 (10): 1-4. doi: 10.1080/15384101.2017.1403683.
12. Hiemstra PS, McCray PB, Bals R. The innate immune function of airway epithelial cells in inflammatory lung disease. *European respiratory journal*. 2015; 45 (4): 1150-62. PMID: 25700381. PMCID: PMC4719567. doi: 10.1183/0903 1936.00141514.
13. Houtmeyers E, Gosselink R, Gayan-Ramirez G, Decramer M. Regulation of mucociliary clearance in health and disease. *European respiratory journal*. 1999; 13 (5): 1177-88. PMID: 10414423. doi: 10.1034/j.1399-3003.1999.13e39.x.
14. Hu Y, Ma Z, Guo Z, Zhao F, Wang Y, Cai L, Yang J. Type 1 diabetes mellitus is an independent risk factor for pulmonary fibrosis. *Cell biochem biophys*. 2014; 70 (2): 1385-91. PMID: 24938900. doi: 10.1007/s12013-014-0068-4.
15. Kalicka R, Slominski W, Kuziemski K. Modelling of diffusing capacity measurement results in lung microangiopathy patients: a novel pulmonary diagnostic support. *Methods of information in medicine*. 2012; 51 (1): 21-8. PMID: 22183-566. doi: 10.3414/ME11-01-0017.
16. Kimple AJ, Garland AL, Cohen SP, Setola V, Willard FS, Zielinski T, Lowery RG, Tarran R, Siderovski DP. RGS21, a regulator of taste and mucociliary clearance. *Journal laryngoscope*. 2013; 124 (3): E56-E63. PMCID: PMC3985343. doi.org/10.1002/lary.24326.
17. Knowles M, Zariwala M, Leigh M. Primary ciliary dyskinesia. *Clinics in chest medicine*. 2016; 37 (3): 449-61. PMID: 27514592. PMCID: PMC4988337. doi:10.1016/j.ccm.2016.04.008
18. Krishtafovich AA, Arielly BM. Radiological and functional characteristics of mucociliary clearance of the airway. *Pulmonology*. 2015; 25 (2): 199-204. doi.org/10.18093/0869-0189-2015-25-2-199-204.
19. Munkholm M, Mortensen J. Mucociliary clearance: pathophysiological aspects. *Clinical physiology and functional imaging*. 2013; 34 (3): 171-7. doi.org/10.1111/cpf.12085.
20. Tilley AE, Walters MS, Shaykhiev R, Crystal RG. Cilia dysfunction in lung disease. *Annual review of physiology*. 2015; 77 (1): 379-406. PMID: 25386990. PMCID: PMC4465242. doi: 10.1146/annurev-physiol-021014-071931.

УДК 616.24+23:616.233-4/616-091.8

УЛЬТРАСТРУКТУРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА МУКОЦИЛИАРНОГО БАРЬЕРА ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ГИПЕРГЛИКЕМИИ

Ливоварова О. А.

Аннотация. Работа посвящена изучению ультраструктурного строения эпителиального слоя бронхиального дерева в условиях гипергликемии на модели экспериментального диабета.

Объектом исследования были 47 белых крыс линии Wistar, с массой $234,0 \pm 2,64$ г., в возрасте $5,8 \pm 0,02$ м., группа контроля включала 43 особи. Ультрамикроскопические особенности компонентов мукоцилиарного барьера изучали на идентичных участках ткани дыхательной системы.

В результате исследования при экспериментальной гипергликемии было зафиксировано слущивание бронхиального эпителия с развитием прогрессирующей атрофии и трансформацией стромы мукоцилиарного барьера. В бронхиальных эпителиоцитах отмечалось клеточное изменение формы, в базальных

клетках – электронной плотности цитоплазмы, в реснитчатых эпителиоцитах – повреждения цилиарного аппарата в виде нарушения регулярного расположения ресничек, в бокаловидных клетках – повышенная осмиофильность цитоплазматического матрикса и секреторных гранул в группе диабетических крыс. Зафиксировано увеличение диаметра и уменьшение плотности расположения ресничек мерцательного эпителия в группе крыс с экспериментальным диабетом.

Таким образом, в группе диабетических крыс ультраструктурные изменения бронхиального эпителия свидетельствуют об изменении нормального фенотипа эпителия бронхов с нарушением регенераторных и обменных процессов, проявляющееся нарушением барьерной функции воздухоносных путей.

Ключевые слова: экспериментальный сахарный диабет, мукоцилиарный барьер, реснички мерцательного эпителия нижних воздухоносных путей.

UDC 616.24+23:616.233-4/616-091.8

Ultrastructural Characteristics of the Mucociliary Barrier in Experimental Hyperglycemia

Pivovarova O. A.

Abstract. The article deals with the study of ultrastructural characteristics of the epithelial layer of the bronchial tree in hyperglycemia in the model of experimental diabetes.

Materials and methods. The study was performed on 47 STZ-induced diabetic white rats (male) Wistar line and 43 control rats. Ultramicroscopic features of the components of the mucociliary barrier were studied in identical tissue parts of the respiratory system. The model of the STZ was reproduced by single intraperitoneal administration of streptozotocin (SIGMA, USA) in 0.1 M citrate buffer pH 4.5, in Wistar rats at a dose of 60 mg/kg. The administration of streptozotocin was carried out after a previous 24-hour deprivation of food with preserved access to water. Determination of blood glucose concentration from the caudal vein was carried out by glucose oxidase method. For further studies only laboratory animals with elevated glucose levels (>11 mmol/l) were used. The life of laboratory animals was 18 weeks (after the registration of hyperglycemia).

Results and discussion. The investigation revealed the desquamation of the bronchial epithelium with the development of progressive atrophy and transformation of the stroma of the mucociliary barrier in experimental hyperglycemia.

We found a change the cellular form in the bronchial epitheliocytes, in the basal cells – electron density of the cytoplasm, in ciliated epithelial cells – disturbance of the regular location of cilia. Moreover, there was some damage to the ciliary apparatus, in the goblet cells – increased osmiophilia of the cytoplasmic matrix and secretory granules in the group of diabetic rats. We also revealed the diameter increase and density decrease of the cilia location of the ciliated epithelium in the group of rats with experimental diabetes.

These changes in the group of diabetic rats were accompanied by pronounced dystrophy and degeneration of the multiple ciliated epithelium, which for a long time was replaced by one- or two-row atrophy, or was prone to squamous cell metaplasia.

As a result of the conducted stereometric study, it was found out that in the group of rats with STZ, the diameter of the cilia of the ciliated epithelium was $1,1 \pm 0,04$ μm , which was 1.6 times greater in comparison with similar changes recorded in the control group, where the result is equal to $0,7 \pm 0,03$ μm .

In the course of the study, the density of the cilia was located on the mucosa of the lower airways. In the STZ-group, this indicator was $4,05 \pm 0,3$ μm^2 , which was 1,9 times less, when compared with the values in the control group – $7,8 \pm 0,4$ μm^2 .

Conclusions. Thus, in diabetic rats ultrastructural changes indicate bronchial epithelium changes in the normal phenotype of bronchial epithelium with a disturbance of the regenerative and metabolic processes, manifested in the airways impairment of barrier functions.

Keywords: experimental diabetes; mucociliary barrier; cilia of the ciliated epithelium of the lower airways.

Стаття надійшла 19.11.2017 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs03.01.071

УДК 616.71-089.844:577.121

Хвіснюк О. М., Павлов О. Д., Пастух В. В.

ДИНАМІКА ЛАБОРАТОРНИХ ПОКАЗНИКІВ КРОВІ У ЩУРІВ ПІСЛЯ ПІДШКІРНОЇ ІМПЛАНТАЦІЇ КОМПОЗИТУ НА ОСНОВІ ПОЛІЛАКТИДУ, ГІДРОКСИПАТИТУ І ТРИКАЛЬЦІЙФОСФАТУ

Харківська медична академія післядипломної освіти, Україна

slegg190887@gmail.com

У статті розглянуто питання визначення динаміки лабораторних показників крові у щурів після підшкірної імплантації композиту на основі полілактиду, гідроксилапатиту і трикальційфосфату. Експеримент було проведено на 15 білих лабораторних щурах-самцях, вік тварин – 6 місяців, маса тіла – 240 ± 25 г. На спині щура латерально від хребта нижче лопатки проводили розтин шкіри та вводили імплантат (композитний біоматеріал) у вигляді диска (діаметр – 5 мм, висота – 2 мм) у змодельований «карман» підшкірної жирової клітковини щурів, рану ушивали шовком. У тварин відбирали кров через 30, 90 та 180 діб після імплантації. Контрольну групу тварин складали інтактні щури ($n=5$). В крові тварин на 30, 90 та 180 добу після імплантації досліджували кількість еритроцитів, лейкоцитів і тромбоцитів, гемоглобін і лейкограму. В сироватці крові тварин досліджували наступні біохімічні показники: глікопротеїни, сіалові кислоти, ходроїтисульфати, активність АлАТ і АсАТ, кислоти та лужної фосфатази, γ -глутамілтранспептидази (ГГТП), білірубін, сечовина та креатинін. При проведенні гематологічного обстеження щурів на різних термінах спостереження (30, 90 та 180 діб) не було встановлено змін показників еритроцитопоезу. Лише на 30 добу спостереження після імплантації було відзначено зростання на 4,0% відносної кількості паличкоядерних нейтрофілів, що свідчило про завершення запально-регенеративних процесів у підшкірній клітковині за місцем імплантації. Під час біохімічного дослідження сироватки крові щурів було встановлено збільшення вмісту глікопротеїнів на 13,8% порівняно з контрольною групою. Це свідчить про завершення процесу регенерації за місцем введення імплантату, адже на більш пізніх термінах спостереження вміст глікопротеїнів не відрізнявся від показника у інтактних тварин. Аналізуючи маркери функціонального стану печінки і нирок у тварин, яким було підшкірно імплантовано композитний матеріал, порушень їх функцій не спостерігали на всіх термінах дослідження. Таким

чином, введення імплантатів на основі полілактиду, гідроксилапатиту і трикальційфосфату не впливав на соматичний статус щурів в експериментів під час його підшкірної імплантації у віддалених термінах спостереження. Відсутність зростання в сироватці крові показників функціонального стану печінки (АлАТ, АсАТ, ГГТП) та нирок (креатинін, сечовина) на 30, 90 та 180 добу свідчить про відсутність нефро- та гепатотоксичності введених імплантатів.

Ключові слова: щури, імплантати, полілактид, гідроксилапатит, трикальційфосфату, глікопротеїни, маркерні ферменти, токсичність.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дослідження проводилося у рамках теми науково-дослідної роботи Харківської медичної академії післядипломної освіти «Клітинно-молекулярні механізми запалення, асоційованого із хронічними захворюваннями», № державної реєстрації 015U001186.

Вступ. Успішне хірургічне лікування переломів кісток залежить від технологічного забезпечення операцій, досвіду хірурга і повноцінної реабілітації пацієнтів. Особливе значення в реконструктивній хірургії мають властивості використовуваних імплантів. Висока інтенсивність резорбції імплантів, що деградує, досить часто є причиною малої ефективності реконструктивних операцій, так як вони розсмоктуються до моменту відновлення консоїдації перелому. Не менш важливі і властивості імплантованих матеріалів, такі як біологічна інертність, корозійна стійкість, міцність, еластичність [1].

В даний час часто використовуються остеопластичні матеріали, такі, як демінералізований кістковий матрикс, 3D матриці з полімолочної і полігліколевої кислот, колагенові криогелі, скло-кристалеві матеріали, аналоги кісткового мінералу – гідроксилапатит, трикальційфосфат, а також полісахариди природного походження [2]. Матеріали і імплантати тимчасової дії, заповнивши дефект органу або

пошкодженої тканини в живому організмі і надавши при цьому лікувальний ефект, повинні у визначені терміни піддатися біодеградації з одночасною заміною новими тканинними структурами. Отже, деградація матеріалу і відновлення дефекту тканини повинні перебігати з узгодженими швидкостями [3]. Таким чином, можна вважати актуальним визначення впливу імплантів, що біодеградує на метаболізм експериментальних тварин для встановлення їх нешкідливості та впливу на репаративну регенерацію тканин за місцем імплантації.

Мета дослідження – визначити динаміку лабораторних показників крові у щурів після підшкірної імплантації композиту на основі полілактиду, гідроксилапатиту і трикальційфосфату.

Об'єкт і методи дослідження. Дослідження проводились з 2014 по 2017 рр. на базі кафедри травматології, анестезіології та військової хірургії Харківської медичної академії післядипломної освіти 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). Експерименти на тваринах були виконані у віварії Харківської медичної академії післядипломної освіти з дотриманням правил гуманного відношення до експериментальних тварин та асептики згідно «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідних та інших наукових цілей» та Закону України «Про захист тварин від жорстокого поводження». В прове-

деному нами дослідженні у якості імплантату використаний композитний матеріал на основі L-полімолочної кислоти, гідроксилапатиту та трикальційфосфату у співвідношенні 70:10:20. Експеримент було проведено на 15 білих лабораторних щурах-самцях, вік тварин – 6 місяців, маса тіла – 240 ± 25 г. На спині щура латерально від хребта нижче лопатки проводили розтин шкіри та вводили імплантат (композитний біоматеріал) у вигляді диска (діаметр – 5 мм, висота – 2 мм) у змодельований «карман» підшкірної жирової клітковини щурів, рану ушивали шовком. У тварин відбирали кров через 30, 90 та 180 діб після імплантації. Контрольну групу тварин складали інтактні щури ($n=5$). В крові тварин на 30, 90 та 180 добу після імплантації досліджували кількість еритроцитів, лейкоцитів і тромбоцитів – у камері з сіткою Горяєва; гемоглобін – геміглобінціанідним методом, лейкограму – у мазках, зафарбованих за Романовським-Гімзою [4]. В сироватці крові тварин досліджували наступні біохімічні показники: глікопротеїни, сіалові кислоти, ходроїтинсульфати, активність АлАТ і АсАТ, кислоти та лужної фосфатази, γ -глутамілтранспептидази (ГГТП), білірубін, сечовина та креатинін [5–7]. 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 Вілкоксона із визначенням медіани (Me) та процентилів (%25 – %75) [8].

Таблиця 1 – Гематологічні показники у щурів після підшкірної імплантації композиту на основі полілактиду, гідроксилапатиту і трикальційфосфату (Me, 25% – 75%)

Гематологічні показники	Контрольна група, n=5	Доба спостереження після операції		
		30	90	180
Еритроцити, $\times 10^{12}/\text{л}$	4,70 4,50–4,85	4,60 4,50 – 4,80	4,70 4,50 – 4,90	4,80 4,60 – 4,90
Гемоглобін, г/л	143,0 138,5–153,0	147,0 141,5–151,5	141,0 139,5–144,0	144,0 140,0–147,0
Лейкоцити, $\times 10^9/\text{л}$	10,3 8,6–12,0	9,4 8,2 – 10,7	9,1 8,4 – 9,7	10,2 9,0 – 10,9
Еозинофіли, %	5,0 3,0–5,0	4,0 3,0 – 5,0	5,0 4,0 – 6,0	4,0 4,0 – 5,0
Нейтрофіли, %:	–	–	–	–
Юні	0	0	0	0
Паличкоядерні	5,0 5,0–7,0	9,0 * 8,0 – 10,0	5,0 5,0 – 6,0	6,0 5,0 – 7,0
Сегментоядерні	32,0 29,0–36,0	27,0 24,0 – 34,0	30,0 27,0 – 32,0	28,0 28,0 – 33,0
Лімфоцити, %	53,0 51,0–57,0	55,0 50,0 – 57,0	54,0 52,0 – 56,0	56,0 53,0 – 57,0
Моноцити, %	5,0 3,0–7,0	5,0 4,0 – 7,0	6,0 5,0 – 7,0	5,0 4,0 – 6,0

Примітка: * – вірогідно за Вілкоксоном порівняно з контрольною групою, $p < 0,05$.

Таблиця 2 – Біохімічні показники сироватки крові у щурів після підшкірної імплантації композиту на основі полілактиду, гідроксиапатиту і трикальційфосфату (Me, 25% – 75%)

Біохімічні маркери	Контрольна група, n=5	Доба після імплантації		
		30	90	180
Глікопротеїни, г/л	1,38	1,57 *	1,35	1,38
	1,27 – 1,42	1,53 – 1,70	1,31 – 1,41	1,34 – 1,43
Сіалові кислоти, ммоль/л	2,05	2,10	2,07	2,10
	1,95 – 2,23	2,08 – 2,18	1,99 – 2,11	1,99 – 2,19
Хондроїтин-сульфати, г/л	0,310	0,296	0,300	0,305
	0,278–0,333	0,283–0,308	0,288–0,320	0,292–0,318
Активність АлАТ, U/L	40,0	44,0	37,0	42,0
	34,0 – 46,0	35,0 – 46,0	35,0 – 42,0	38,0 – 35,0
Активність АсАТ, U/L	205,0	198,0	202,0	205,0
	194,0–212,5	192,0–210,5	192,5–212,5	193,0–212,5
Лужна фосфатаза, U/L	350,0	345,0	325,0	340,0
	306,0–363,0	325,0–355,0	312,5–360,0	322,5–357,5
Активність ГГТП, U/L	4,40	4,00	4,10	4,30
	3,40 – 5,10	3,70 – 4,55	3,80 – 4,60	3,75 – 4,90
Білірубін, мкмоль/л	3,30	3,10	3,15	3,30
	2,95 – 3,60	3,02 – 3,35	2,85 – 3,50	3,03 – 3,55
Сечовина, ммоль/л	4,20	4,10	4,20	4,00
	3,85 – 4,55	3,89 – 4,30	4,02 – 4,40	3,84 – 4,30
Креатинін, мкмоль/л	63,0	70,0	66,0	63,0
	54,5 – 74,0	60,0 – 72,0	63,5 – 71,0	58,0 – 70,0

Примітка: * – вірогідно за Вілкосоном порівняно з контрольною групою, $p < 0,05$.

Результати досліджень та їх обговорення.

При проведенні гематологічного обстеження щурів на різних термінах спостереження (30, 90 та 180 діб) не було встановлено змін показників еритроцитопоезу. Лише на 30 добу спостереження після імплантації було відзначено зростання на 4,0% відносної кількості паличкоядерних нейтрофілів, що свідчило про завершення запально-регенеративних процесів у підшкірній клітковині за місцем імплантації (**табл. 1**).

Під час біохімічного дослідження сироватки крові щурів було встановлено збільшення вмісту глікопротеїнів на 13,8 % порівняно з контрольною групою. Це свідчить про завершення процесу регенерації за місцем введення імплантату, адже на більш пізніх термінах спостереження вміст глікопротеїнів не відрізнявся від показника у інтактних тварин (**табл. 2**).

Аналізуючи маркери функціонального стану печінки і нирок у тварин, яким було підшкірно імплантовано композитний матеріал, порушень їх функцій не спостерігали на всіх термінах дослідження. Таким чином, введення імплантатів на основі полілактиду, гідроксиапатиту і трикальційфосфату не впливав на соматичний статус щурів в експериментів під час його підшкірної імплантації у віддалених термінах спостереження.

Висновки

1. Збільшення на 30 добу експерименту відносної кількості паличкоядерних нейтрофілів у периферичній крові щурів на 4,0% та вмісту в сироватці глікопротеїнів на 13,8% порівняно з контрольною групою тварин свідчить про завершення регенеративно-запального процесу у підшкірній клітковині за місцем введення імплантату.
2. У подальші терміни спостереження на 90 та 180 добу вміст маркерів запально-деструктивних порушень в організмі (глікопротеїни, хондроїтин-сульфати) не відрізнявся від показників контрольної групи тварин, що свідчить про завершення регенерації та відсутність реактивного запального процесу в організмі тварин після імплантації.
3. Відсутність зростання в сироватці крові показників функціонального стану печінки (АлАТ, АсАТ, ГГТП) та нирок (креатинін, сечовина) на 30, 90 та 180 добу свідчить про відсутність нефро- та гепатотоксичності введених імплантатів у віддалених термінах спостереження.

Перспективи подальших досліджень у цьому напрямку. Планується проведення оцінки клінічної ефективності застосування імплантатів з композиту на основі полілактиду, гідроксиапатиту і трикальційфосфату під час проведення оперативних втручань.

References

1. Slizovskiy GV, Kuzhelivskiy II. Reaktsiya kostnoy tkani organizma na implantatsiyu mikroporistogo nikelida titana v eksperimente. *Bulletin of Experimental and Clinical Surgery*. 2012; 2: 401-3. [Russian].

2. Iryanov YuM, Iryanova TYu, Dyuryagina OV. Issledovanie osteoplasticheskikh svoystv biominerala kostnoy tkani. *Geniy Ortopedii*. 2012; 4: 119-24. [Russian].
3. Shchablykina AV, Mishchenko PV, Kumeiko VV. Biosovmestimye degradiruemye materialy na osnove pektinov dlya tkanevoy inzhenerii: mestnaya reaktsiya tkaney pri podkozhnoy implantatsii. *Tikhookeanskiy meditsinskiy zhurnal*. 2013; 2: 13-7. [Russian].
4. *Laboratorni metodi doslidzhen u biologiyi, tvarinnitstvi ta veterinarniy meditsini: dovidnik*. Za red VV Vlizla. Lviv: SPOLOM, 2012. 764 s. [Ukrainian].
5. Timoshenko OP, Voronina LM, Kravchenko VM, ta in. *Klinichna biokhimiya: navchalnyy posibnik*. Kharkiv: Zoloti Storinki, 2003. 239 s. [Ukrainian].
6. Kamyshnikov VS. *Kliniko-biokhimicheskaya laboratornaya diagnostika*. Spravochnik v 2-kh tomakh. Tom 1. Minsk: Interservis, 2003. 495 s. [Russian].
7. 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. [Ukrainian].
8. Glants S. *Mediko-biologicheskaya statistika*. Perevod s angl. M: Praktika, 1998. 459 s. [Russian].

УДК 616.71-089.844: 577.121

ДИНАМИКА ЛАБОРАТОРНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КРОВИ У КРЫС ПОСЛЕ ВВЕДЕНИЯ ИМПЛАНТАЦИИ КОМПОЗИТА НА ОСНОВЕ ПОЛИЛАКТИДА, ГИДРОКСИАПАТИТА И ТРИКАЛЬЦИЙФОСФАТА

Хвизюк А. Н., Павлов А. Д., Пастух В. В.

Резюме. В статье рассмотрены вопросы определения динамики лабораторных показателей крови у крыс после имплантации композита на основе полилактида, гидроксилапатита и трикальцийфосфата.

Эксперимент был проведен на 15 белых лабораторных крысах-самцах, возраст животных – 6 месяцев, масса тела – 240±25 г. На спине крысы латерально от позвоночника ниже лопатки проводили вскрытие кожи и вводили имплантат (композитный биоматериал) в виде диска (диаметр – 5 мм, высота – 2 мм) в смоделированный «карман» подкожной жировой клетчатки крыс, рану ушивали шелком. У животных отбирали кровь через 30, 90 и 180 суток после имплантации. Контрольную группу животных составляли интактные крысы (n=5). В крови животных на 30, 90 и 180 сутки после имплантации исследовали количество эритроцитов, лейкоцитов и тромбоцитов, гемоглобина и лейкограмму. В сыворотке крови животных исследовали следующие биохимические показатели: гликопротеины, сиаловые кислоты, ходроитинсульфаты, активность АлАТ и АсАТ, кислой и щелочной фосфатазы, γ-глутамилтранспептидазы (ГГТП), билирубин, мочевины и креатинин.

При проведении гематологического обследования крыс на разных сроках наблюдения (30, 90 и 180 суток) не было установлено изменений показателей эритроцитопоза. Лишь на 30 сутки наблюдения после имплантации был отмечен рост на 4,0% относительного количества палочкоядерных нейтрофилов, что свидетельствовало о завершении воспалительно-регенеративных процессов в подкожной клетчатке в месте имплантации. Во время биохимического исследования сыворотки крови крыс было установлено увеличение содержания гликопротеинов на 13,8 % по сравнению с контрольной группой. Это свидетельствует об остаточном воспалении в процессе регенерации по месту введения имплантата, ведь на более поздних сроках наблюдения содержание гликопротеинов не отличалось от показателя у интактных животных.

Анализируя маркеры функционального состояния печени и почек у животных, которым был подкожно имплантирован композитный материал, нарушений их функций не наблюдали на всех сроках исследования. Таким образом, введение имплантатов на основе полилактида, гидроксилапатита и трикальцийфосфата не влияло на соматический статус крыс в эксперименте после их подкожной имплантации в отдаленных сроках наблюдения. Отсутствие роста в сыворотке крови показателей функционального состояния печени (АлАТ, АсАТ, ГГТП) и почек (креатинин, мочевины) на 30, 90 и 180 сутки свидетельствует об отсутствии нефро- и гепатотоксичности введенных имплантатов.

Ключевые слова: крысы, имплантаты, полилактид, гидроксилапатит, трикальцийфосфат, гликопротеины, маркерные ферменты, токсичность.

UDC 616.71-089.844: 577.121

Dynamics of Laboratory Blood Indices in Rats after Hypodermic Implantation of a Composite Based on Polylactide, Hydroxyapatite and Tricalcium Phosphate

Khvisyuk O. M., Pavlov O. D., Pastukh V. V.

Abstract. The article deals with the question of determining the dynamics of laboratory parameters of blood in rats after subcutaneous implantation of a composite based on polylactide, hydroxyapatite and tricalcium

phosphate. The experiment was carried out on 15 white laboratory male rats, age of animals – 6 months, body weight – 240 ± 25 g. We made a cut of the skin at the back of the rat laterally from the spine below the shoulder and input an implant (composite biomaterial) in the form of a disk (diameter – 5 mm, height – 2 mm) in the simulated "pocket" subcutaneous fat tissue of rats. The wound was sewn with silk.

These animals' blood was taken after 30, 90 and 180 days after implantation. The control group of animals consisted of intact rats ($n=5$). We examined the blood of rats at 30, 90 and 180 days after implantation, the number of red blood cells, leukocytes and platelets, hemoglobin and leukogram. The following biochemical parameters were studied in blood serum of animals: glycoproteins, sialic acids, δ -glucosidates, activity of ALT and AST, acid and alkaline phosphatase, γ -glutamyltranspeptidase (GGT), bilirubin, urea and creatinine.

During rheumatologic examination of rats at different observation periods (30, 90 and 180 days), no changes in the parameters of erythrocytopoiesis were established. Only at the 30th day of observation after implantation, there was an increase of 4.0 % relative number of band neutrophils, indicating the completion of inflammatory and regenerative processes in the subcutaneous tissue at the site of implantation. During the biochemical study of blood serum of rats, an increase in the content of glycoproteins was found to be 13.8% compared to the control group. This indicates the completion of the regeneration process at the site of the implant, because later, the content of glycoproteins did not differ from the indicator in intact animals.

When analyzing markers of the functional state of the liver and kidneys in animals subcutaneously implanted with composite material, their function impairments were not observed at all terms of the study.

Thus, the introduction of implants based on polylactide, hydroxyapatite and tricalcium phosphate did not affect the somatic status of rats in experiments during its subcutaneous implantation in long-term observation. Lack of growth blood serum indicators of the functional state of the liver (ALT, AST, GGT) and the kidneys (creatinine, urea) at 30, 90 and 180 days proves the absence of nephrotoxicity and hepatotoxicity of the implanted implants.

Keywords: rats, implants, polylactides, hydroxyapatite, tricalcium phosphate, glycoproteins, marker enzymes, toxicity.

Стаття надійшла 15.11.2017 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs03.01.076

УДК 611.636.013-053.15

*Хмара Т. В., Ризничук М. О., Сикирицька Т. Б., Мойсюк В. Д.,
Стефак Я. П., Федірчик П. О.*

ФЕТАЛЬНА МІКРОСКОПІЧНА АНАТОМІЯ СІМ'ЯНИХ ПУХИРЦІВ

Вищий державний навчальний заклад України
«Буковинський державний медичний університет», Чернівці, Україна

khmara.tv.6@gmail.com

У статті за допомогою мікроскопічного методу дослідження вивчені особливості структурних змін шарів стінки сім'яних пухирців упродовж плодового періоду онтогенезу людини. Епітелій слизової оболонки сім'яних пухирців представлений циліндричними за формою клітинами, висота яких у плодів 4–10 місяців знаходиться в межах 10–18 мкм. Привертає увагу те, що наприкінці 4-го місяця пренатального періоду онтогенезу слизова оболонка сім'яних пухирців у деяких місцях утворює ледь помітні поздовжні складки, в подальшому спостерігається поступове збільшення їх кількості та висоти. Починаючи з 7-го місяця внутрішньоутробного розвитку складки слизової оболонки сім'яних пухирців добре виражені та розташовані рівномірно по всьому їх просвіту. М'язова оболонка сім'яних пухирців складається із зовнішнього поздовжнього та внутрішнього колового шарів. У 4-місячних плодів товщина зовнішнього шару м'язової оболонки становить 190–200 мкм, а товщина її внутрішнього шару – 12–15 мкм. На подальших стадіях внутрішньоутробного розвитку спостерігається поступове стоншення м'язової оболонки і наприкінці плодового періоду її товщина становить всього 95–110 мкм. В адвентиційній оболонці сім'яних пухирців, яка сформована сполучнотканними волокнами, переважають еластичні волокна.

Ключові слова: сім'яний пухирець, гістогенез, плід, людина.

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

Вступ. В Україні на безпліддя страждає близько мільйона подружніх пар, що становить 15–17%. Як наголошують окремі дослідники [1] безпліддя не

може залишатися поза увагою при вирішенні загальної проблеми, спрямованої на підвищення рівня народжуваності. Слід зауважити, що андрологи діагностують майже постійні патологічні зміни у сім'яних пухирцях (СП) під час запальних захворювань як органів малого тазу (простатит, цистит), так й усієї уrogenітальної системи (пієлонефрити, уретрити тощо). Так, СП не тільки втрачають свою функцію підтримки життєдіяльності сперматозоїдів, а й стають вмістом запалення, що призводить до хронізації первинного захворювання та імпотенції [2, 3].

Розширення та поглиблення знань про внутрішньоутробний розвиток органів і структур чоловічої статеві системи стає все більш нагальною потребою в зв'язку із запитом клінічної медицини. Тому необхідні глибокі і всебічні знання щодо особливостей їх морфогенезу, зокрема СП у різні вікові періоди пренатального онтогенезу людини. Проблемам гістогенезу слизової і м'язової оболонок стінки СП у пренатальному періоді онтогенезу людини не приділено достатньої уваги і ряд питань стосовно дослідження структурної перебудови стінки СП у плодів людини різних вікових груп потребує подальшого вивчення [4].

Метою дослідження було встановлення особливостей гістогенезу СП у пренатальному періоді онтогенезу людини.

Об'єкт і методи дослідження. Дослідження проведено на 18 серіях послідовних гістологічних зрізів СП плодів людини 4–10 місяців (81,0–375,0 мм тім'яно-куприкової довжини (ТКД)).

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; з дотриманням основних біоетичних положень Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (від 04.04.1997 р.), Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964–2008 рр.).

Результати дослідження та їх обговорення. У 4-місячних плодів (81,0–135,0 мм ТКД) стінка СП

складається із слизової та м'язової оболонок. Епітелій слизової оболонки СП представлений циліндричними за формою клітинами, висотою 10–12 мкм. У деяких місцях слизова оболонка утворює ледь помітні поздовжні складки. Товщина слизової оболонки СП і сім'яносних проток, у середньому, становить 14 мкм. М'язова оболонка СП складається із зовнішнього поздовжнього та внутрішнього колового шарів. Зовнішній шар, товщиною 190–200 мкм, представлений щільно розміщеними клітинами з ядрами овальної форми. Внутрішній шар, товщиною 12–15 мкм, складається з радіально розташованих до просвіту високих циліндричних клітин з ядрами видовженої форми (рис. 1).

При мікроскопічному дослідженні гістологічних зрізів СП плодів 5 місячного віку 165,0–185,0 мм ТКД визначається нерівномірне розширення їх порожнин. В окремих ділянках діаметр останніх в декілька разів перевищує середні розміри в інших відділах. По всій протяжності СП виявляються різного напрямку розширення, вип'ячування та звуження. Слід зазначити, що діаметр вип'ячувань, як правило, не перевищує діаметр основного ходу порожнини СП. Кількість вип'ячувань порожнини СП в процесі розвитку збільшується.

На початку 6-го місяця внутрішньоутробного розвитку (плоди 190–205,0 мм ТКД) при мікроскопічному дослідженні гістологічних зрізів СП відзначено деяке стоншення їх стінок та більш циркулярне розміщення ядер зовнішнього шару стінки СП, ніж у 5-місячних плодів. Епітелій слизової оболонки представлений циліндричними за формою клітинами, висотою 14–16 мкм. На цій стадії розвитку добре виражені складки слизової оболонки СП, висо-

тою 20–28 мкм, розташовані нерівномірно (рис. 2). Слід зауважити, що в утворенні складок бере участь не тільки слизова оболонка органа, в їх товщу також проникають клітини зовнішнього шару стінки.

Наприкінці 6-го місяця пренатального онтогенезу (плоди 220,0–230,0 мм ТКД) при дослідженні серій гістологічних зрізів СП відзначено збільшення кількості та висоти складок в усіх відділах слизової оболонки органа, особливо в ділянці основного ходу головної трубочки та її відгалужень. Висота складок слизової оболонки СП дорівнює 24–28 мкм. На цій стадії розвитку продовжується рівномірне стоншення стінок СП, при цьому товщина його слизової оболонки не змінюється.

Мікроскопічне дослідження серій гістологічних зрізів СП і сім'яносних проток плодів 7 місяців 260,0–270,0 мм ТКД показало чітку пошаровість у будові їх стінок. Епітелій слизової оболонки СП і ампул сім'яносних проток представлений циліндричними клітинами, висотою 12–18 мкм. Складки слизової оболонки СП добре виражені та розташовані рівномірно по всій оболонці (рис. 3). М'язова оболонка стінки СП, товщиною 140–160 мкм, складається з двох шарів гладеньком'язових клітин – внутрішнього колового і зовнішнього поздовжнього. В адвентиційній оболонці СП, яка сформована сполучнотканинними волокнами, переважають еластичні волокна. Складки слизової оболонки виявляються також в ампулах сім'яносних проток і сім'явипорскувальних протоках. При цьому складки сім'явипорскувальних проток краще виражені у верхній їх частині, а в каудальному напрямку вони поступово згладжуються.

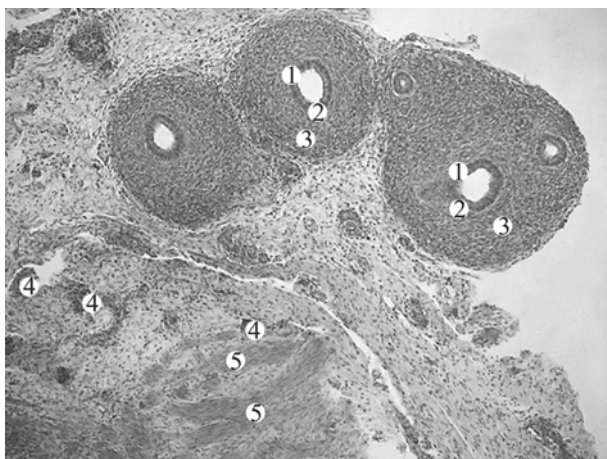


Рис. 1. Фронтальний зріз лівого сім'яного пухирця плода 127,0 мм ТКД. Забарвлення гематоксиліном та еозином. Мікропрепарат. Об. 3,5, ок. 10:

1 – слизова оболонка; 2 – внутрішній шар м'язової оболонки; 3 – зовнішній шар м'язової оболонки; 4 – залозисті утворення передміхурової залози; 5 – гладеньком'язові пучки

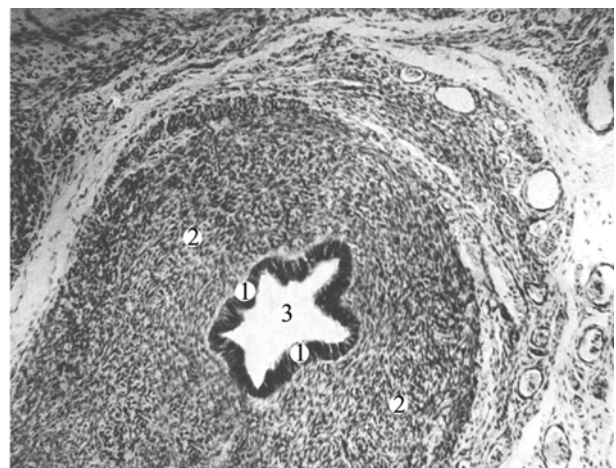


Рис. 2. Фронтальний зріз сім'яного пухирця плода 200,0 мм ТКД. Забарвлення гематоксиліном та еозином. Мікропрепарат. Об. 8, ок. 10:

1 – складки слизової оболонки; 2 – зовнішній шар стінки сім'яного пухирця; 3 – порожнина сім'яного пухирця

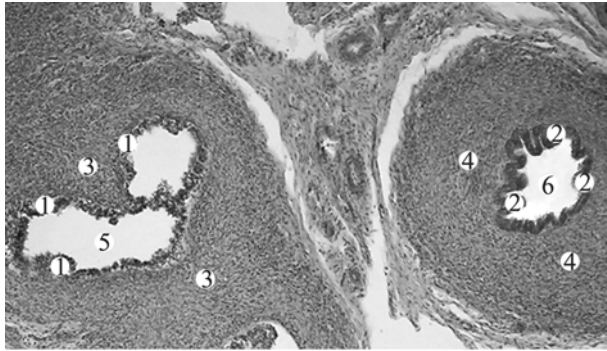


Рис. 3. Горизонтальний зріз правого сім'яного пухирця і ампули сім'явиносної протоки плода 260,0 мм ТКД. Забарвлення гематоксилином та еозином. Мікропрепарат. Об. 3,5, ок. 10:

1 – складки слизової оболонки сім'яного пухирця; 2 – складки слизової оболонки ампули сім'явиносної протоки; 3 – м'язова оболонка сім'яного пухирця; 4 – м'язова оболонка ампули сім'явиносної протоки; 5 – порожнина сім'яного пухирця; 6 – просвіт ампули сім'явиносної протоки

При дослідженні будови СП у плодів 8 місяців у 3 випадках виявлено їх горизонтальне положення, позаду сечового міхура. Зокрема, у плода 300,0 мм ТКД правий і лівий СП, циліндричної форми, розміщувалися горизонтально (рис. 4). Таке положення СП, на наш погляд, зумовлено інтенсивним розвитком ампули прямої кишки, яка на рівні СП і дещо вище від них формує згини прямої кишки, які опуклістю спрямовані вперед. У ділянці згинів пряма кишка щільно прилягає до СП ззаду і зверху, внаслідок чого останні набувають горизонтального спрямування, у незначній заглибині між передміхуровою залозою і сечовим міхуром. У СП можна розрізнити основну трубочку, яка має згини з різним ступенем вираженості, та відгалуження від неї у вигляді трубочок різної довжини та діаметра, що зумовлено, до деякої міри, зовнішньою формою СП. Найбільшого розвитку досягають відгалуження, що спрямовані медіально і латерально. У ділянці основної трубочки і її відгалужень слизова оболонка утворює поздовжні складки. М'язова оболонка стінки СП складається з двох шарів: внутрішнього колового і зовнішнього поздовжнього.

Наприкінці плодового періоду онтогенезу (плоди 315,0–330,0 мм ТКД) при мікроскопічному дослідженні серій гістологічних зрізів СП чітко визначаються оболонки стінки органа, при цьому спостерігається стоншення м'язової оболонки СП, товщина якої дорівнює 95–110 мкм. Слизова оболонка СП, товщиною 14–16 мкм, вистелена цилінд-

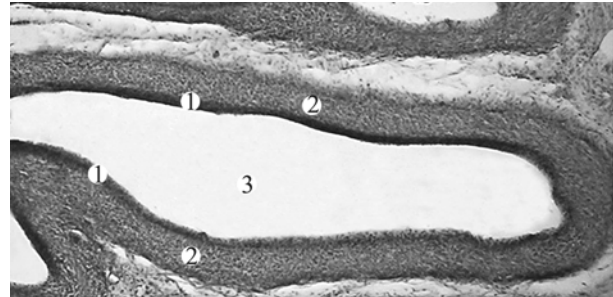


Рис. 4. Горизонтальний зріз сім'яного пухирця плода 300,0 мм ТКД. Забарвлення гематоксилином та еозином. Мікропрепарат. Об. 3,5, ок. 10:

1 – слизова оболонка сім'яного пухирця; 2 – м'язова оболонка сім'яного пухирця; 3 – порожнина сім'яного пухирця

ричним епітелієм. Складки слизової оболонки СП добре розвинуті, розташовані рівномірно по всій оболонці. Однак, при гістологічному дослідженні СП у плода 318,0 мм ТКД складки слизової оболонки відсутні. У м'язовій оболонці стінки СП розрізняються внутрішній коловий і зовнішній поздовжній шари гладеньких міоцитів. Слід зазначити, що ядра клітин внутрішнього шару м'язової оболонки розташовані концентрично, а гладеньком'язові клітини зовнішнього шару розміщуються поздовжньо щодо СП. В адвентиційній оболонці СП, яка сформована сполучнотканинними волокнами, переважають еластичні волокна.

Висновки. Епітелій слизової оболонки сім'яних пухирців представлений циліндричними за формою клітинами, висота яких у плодів 4–10 місяців знаходиться в межах 10–18 мкм.

У 4-місячних плодів товщина зовнішнього шару м'язової оболонки сім'яних пухирців становить 190–200 мкм, а товщина її внутрішнього шару – 12–15 мкм. На подальших стадіях внутрішньоутробного розвитку спостерігається поступове стоншення м'язової оболонки сім'яних пухирців і наприкінці плодового періоду її товщина становить всього 95–110 мкм.

Починаючи з 7-го місяця внутрішньоутробного розвитку складки слизової оболонки сім'яних пухирців добре виражені та розташовані рівномірно по всьому їх просвіту.

Перспективи подальших досліджень. Проведене дослідження щодо структурної організації СП у плодів 4–10 місяців засвідчує потребу подальшого з'ясування їх мікроскопічної будови у новонароджених людини.

References

1. Kosharnyi VV, Kahramanian AK, Poliakh Mle. Zminy vahovykh pokaznykiv simennykh i simianykh pukhyrtsiv pry porushenniakh krovoobihu reproduktyvnoi systemy. Aktualni problemy funktsionalnoi morfolohii ta intehtyvnnoi antropolohii. Prykladni aspekty morfolohii: mater naukovo-prakt konf "Prykladni aspekty morfolohii", prysv pamiaty profesoriiv-morfolohiv Terentieva HV, Romenskoho Olu, Kohana BI, Shaparenka PP, Zhuchenka SP; Vinnytsia, 21-22 veresnia 2017 r.) / za red akad NAMN Ukrainy, prof VM Moroza, chl-kor NAMN Ukrainy, prof Yu B Chaikovskoho, prof VH Cherkasova, prof MA Voloshyna, prof VI Pivtoraka. Vinnytsia: drukarnia «Tezy», 2017; 105-6.[Ukrainian].
2. Saidakova NO, Stus VP, Polion Mlu. Epidemiolohiia cholovichoho bezpliddia v Ukraini: osoblyvosti, tendentsii. Urolohiia. 2016; 20 (2): 42-52. [Ukrainian].

3. Saidakova NO, Stus VP, Polion YuM., Polion Mlu. Dosvid likuvannia vikovoho androhennoho defitsytu u cholovikiv. *Urolohiia*. 2015; 3 (74): 159-64. [Ukrainian].
4. Khmara TV, Biriuk IH, Shevchuk KZ, Khmara AB. Osoblyvosti histohenezu simianykh pukhyrsiv u prenatalnomu peri-odi rozvytku liudyny. *Pryrodnychi chytannia: IV nauk.-prakt. konf. z mizhnarod. uchastiu (m. Chernivtsi, 18-21 travnia 2017): mater konferentsii*. Chernivtsi: Meduniversytet, 2017; 60-1. [Ukrainian].

УДК 611.636.013-053.15

ФЕТАЛЬНАЯ МИКРОСКОПИЧЕСКАЯ АНАТОМИЯ СЕМЕННЫХ ПУЗЫРЬКОВ

Хмара Т. В., Ризничук М. А., Сикирицкая Т. Б., Мойсюк В. Д., Стефак Я. П., Федирчик П. А.

Резюме. В статье с помощью микроскопического метода исследования изучены особенности структурных изменений слоев стенки семенных пузырьков на протяжении плодного периода онтогенеза человека. Эпителий слизистой оболочки семенных пузырьков представлен цилиндрическими по форме клетками, высота которых у плодов 4–10 месяцев находится в пределах 10–18 мкм. Привлекает внимание то, что образование едва заметных продольных складок слизистой оболочки семенных пузырьков происходит в конце 4-го месяца пренатального периода онтогенеза, в дальнейшем наблюдается постепенное увеличение их количества и высоты. Начиная с 7-го месяца внутриутробного развития складки слизистой оболочки семенных пузырьков хорошо выражены и расположены равномерно по всему их просвету. Мышечная оболочка семенных пузырьков состоит из наружного продольного и внутреннего циркулярного слоев. У 4-месячных плодов толщина наружного слоя мышечной оболочки составляет 190–200 мкм, а толщина ее внутреннего слоя – 12–15 мкм. На последующих стадиях внутриутробного развития наблюдается постепенное истончение мышечной оболочки и в конце плодного периода ее толщина составляет всего 95–110 мкм. В адвентициальной оболочке семенных пузырьков, которая сформирована соединительнотканными волокнами, преобладают эластичные волокна.

Ключевые слова: семенной пузырек, гистогенез, плод, человек.

UDC 611.636.013-053.15

Fetal Microscopic Anatomy of Seminal Vesicles

Khmara T. V., Ryznychuk M. O., Sykorytska T. B., Moisiuk V. D., Stefak Ya. P., Fedirchuk P. O.

Abstract. The increase and deepening of knowledge about intrauterine development of organs and structures of the male reproductive system becomes an increasingly urgent problem because of the request of clinical medicine.

Problems of the histogenesis of the mucous and muscular membrane of the wall of seminal vesicles (SV) in the prenatal period of human ontogenesis have not been given sufficient attention but a number of questions regarding the study of structural reconstruction of the SV wall in the human fetuses of different age groups need further investigation.

The purpose of the study is to determine the peculiarities of histogenesis of SV in the prenatal period of human ontogenesis.

Materials and methods. The study was performed on 18 serials of consecutive histological slices of human fetuses aged 4–10 months (81.0–375.0 mm in crown-rump length (CRL)).

Results and discussion. Peculiarities of structural changes in the layers of the wall of seminal vesicles during the fetal period of human ontogenesis have been studied by means of microscopic method. The epithelium of the mucous membrane of seminal vesicles is represented by cells cylindrical in shape, the height of which is within 10–18 microns in the fetuses aged 4–10 months. Attention is drawn to the fact that at the end of the 4th month of the prenatal period of ontogenesis the mucous membrane of seminal vesicles forms in some places barely noticeable longitudinal folds, followed by a gradual increase in their number and height. The microscopic examination of histological slices of SV in fetuses aged 5 months with CRL 165.0–185.0 mm showed an uneven extension of their cavities. In some areas, the diameter of the last several times exceeds the average size in other regions.

Conclusions. At the beginning of the 6th month of intrauterine development (fetuses of 190–205.0 mm in CRL) the microscopic investigation of histological slices of SV revealed some thinning of their wall and a more circular placement of the nuclei of the outer layer of SV wall as compared with the fetuses aged 5 months. At this stage of development folds of the mucous membrane of SV are distinct, unevenly distributed, 20–28 microns in height.

Beginning from the 7th month of intrauterine development the folds of the mucous membrane of the seminal vesicles are well-marked and evenly distributed throughout their lumen. The muscular membrane of seminal vesicles consists of the outer longitudinal and inner circular layers. In 4-month-old fetuses the thickness of the outer layer of the muscular membrane is 190–200 microns, and the thickness of its inner layer is 12–15 microns. The subsequent stages of intrauterine development are characterized by a gradual thinning of the muscular membrane and at the end of the fetal period its thickness is only 95–110 microns. In the adventitious membrane of seminal vesicles, which is formed by the fibers of connective tissue, elastic fibers prevail.

Keywords: seminal vesicle, histogenesis, fetus, human being.

Стаття надійшла 15.11.2017 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs03.01.080

УДК 616.12-005.4-089.1:616.132.2-007.271]-036.8

Аксьонов Є. В., Гуменюк Б. М., Головенко В. Б.

ВІДДАЛЕНІ КЛІНІКО-АНГІОГРАФІЧНІ РЕЗУЛЬТАТИ РЕКАНАЛІЗАЦІЇ КОРОНАРНИХ АРТЕРІЙ МАЛОГО ДІАМЕТРУ У ПАЦІЄНТІВ З ІШЕМІЧНОЮ ХВОРОБОЮ СЕРЦЯ

Національний інститут серцево-судинної хірургії
ім. М. М. Амосова НАМН України, Київ, Україна

nika.golovenko@gmail.com

Робота присвячена вивченню результатів ендоваскулярних процедур при реваскуляризації коронарних артерій малого діаметра.

В дослідження увійшло 315 пацієнтів віком $66,96 \pm 1,81$ років, з середнім діаметром істинного внутрішнього просвіту артерій $2,53 \pm 0,011$ мм, яким була проведена реваскуляризація міокарду за допомогою стентування або шляхом перкутанної транслюмінальної балонної ангіопластики.

В результаті проведених досліджень було встановлено, що у пацієнтів з ексцентричним типом стенозу, яким була виконана балонна ангіопластика, рестеноз у віддаленому післяопераційному періоді реєструвався на 21% частіше, відносно подібного контингенту пацієнтів з імплантованими стентами. До того ж, рестеноз стенозованої ділянки коронарної артерії діаметром >15 мм у віддаленому періоді зустрічався на 14,9% частіше при проведенні перкутанної транслюмінальної балонної ангіопластики. Частота віддаленого рестенозу (при складній морфології вихідного пошкодження артерій) в групі стентування була на 14,2% нижча, ніж в групі перкутанної транслюмінальної балонної ангіопластики.

Ключові слова: ішемічна хвороба серця, реканалізація коронарних артерій.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дана робота є фрагментом НДР «Система забезпечення безпеки при рентгеноендоваскулярних втручаннях у хворих на ІХС», № держ. реєстрації 0114U006459.

Вступ. Серцево-судинні захворювання є однією з головних причин смертності в усьому світі.

Основний внесок в її структуру належить ішемічній хворобі серця (ІХС), яка стала найбільшою загрозою для здоров'я населення в усьому світі [1].

Так, у країнах з високим рівнем доходу від ІХС щорічно помирає 1 млн. 420 тисяч осіб [2], а витрати на лікування цього захворювання тільки в США становлять 165,4 млн. доларів [1].

Україна посідає одне з перших місць в Європі за показниками смертності від хвороб системи кровообігу (459,48 на 100 000 населення), які істотно перевищують аналогічні показники у Франції (30,08 на 100 000 населення), Німеччині (75,09 на 100 000 населення), Польщі (88,37 на 100 000 населення), Великобританії (76,11 на 100 000 населення) [3].

За період 2008–2012 рр. показники поширеності ІХС в Україні серед дорослих поступово збільшувалися (на 6,7%), і досягли 24 088,1 особи на 100 тис. населення. Питома вага працездатного населення у структурі поширеності й захворюваності ІХС, серед усіх дорослих, становить відповідно 28,9% і 43,9% [3–5].

В даний час вважається загально визнаним, що стентування та ангіопластика коронарних артерій (КА) є ефективними методами лікування ІХС, що дозволяють у великому відсотку випадків досягти адекватного відновлення кровотоку у вінцевих судинах, уражених стенозуючим атеросклерозом.

При цьому слід зазначити, що черезшкірні ендоваскулярні коронарні втручання здатні забезпечити адекватну реваскуляризацію міокарда [6] і в значній мірі зменшити потребу в хірургічному коронарному шунтуванні, а у деяких пацієнтів бути повноцінною альтернативою аортокоронарному шунтуванню [7].

Однак незважаючи на впровадження нових технологій і методик в інтервенційній терапії ІХС, використання сучасних стентів і балонів, розробкою високоефективних методів фармакологічної підтримки процедури, уточненням показань до її проведення та накопиченням досвіду фахівців, відсоток дрібних і великих перепроцедуральних ускладнень при проведенні коронарних ангіопластик складає 3,9% і 10,4% відповідно [8].

Це великою мірою відноситься і до питання ревазуляризації КА малого діаметра. При цьому слід відмітити, що пацієнти з такими артеріями складають значну частину популяції.

Так, за даними багатьох авторів від 30% до 50% КА, які потребують стентування, мають діаметр менше 3 мм [9, 10].

В останні роки, з накопиченням досвіду інтервенційних втручань, появою нових моделей стентів і дезагрегантів, частота госпітальних ускладнень ангіопластики КА малого діаметра значно знизилася.

У роботі R. Diletti і співавт. вказується, що протягом двохрічного періоду спостереження не спостерігалось достовірної різниці в ускладненнях при проведенні стентування між групою пацієнтів з коронарними судинами малого діаметра і при стентуванні КА діаметром більше 3 мм [11]. Однак, як показали дані дослідження «PICCOLETO study», відстрочений рестеноз при малому калібрі КА спостерігається в 32,1% випадків [12].

Таким чином, усі вищевикладені факти диктують необхідність подальшого дослідження, систематизації, впровадження нових підходів у терапію та профілактику ускладнень, пов'язаних з інтервенційними процедурами у пацієнтів з ІХС, що мають малий діаметр коронарних артерій.

Метою даної роботи було вивчення віддалених результатів ендоваскулярних процедур при ревазуляризації коронарних артерій малого діаметра.

Об'єкт і методи дослідження. В дослідження увійшло 315 пацієнтів з ІХС, яким на базі рентген-ангіографічного відділення Національного інституту серцево-судинної хірургії імені М. М. Амосова НАМН України проводилися діагностичні та лікувальні інтервенційні процедури з приводу даної патології.

Пацієнтам досліджуваної групи було проведено 373 ангіографічні процедури на коронарних артеріях діаметром менше 3,0 мм.

Вік пацієнтів коливався від 62 до 73 років (в середньому $66,96 \pm 1,81$ років). Середня вага становила $86,5 \pm 1,44$ (від 67 до 102 кг).

Всі пацієнти були обстежені згідно з протоколом, прийнятому в НІССХ імені М. М. Амосова НАМН України для даної категорії хворих.

У пацієнтів, яким проводилося стентування КА (N = 187), середній діаметр істинного внутріш-

нього просвіту артерій складав $2,53 \pm 0,011$ мм. У групі пацієнтів, яким була виконана перкутанна транслюмінальна балонна ангіопластика (ПТКА) (N = 128), даний показник визначався на рівні $2,61 \pm 0,09$ мм. Середній ступінь стенозу становив $81,3 \pm 4,07\%$. Протяжність ураження дорівнювала $11,6 \pm 0,73$ мм.

Всі хворі I групи мали в анамнезі Q- інфаркт міокарда (ІМ) давністю більше 3 місяців, що дозволило діагностувати у них постінфарктний кардіосклероз. Тривалість ішемічного анамнезу понад 5 років була відзначена у 26 хворих даної групи (8,25% випадків), до одного року – у 221 обстеженого (70,2% випадків), від одного до двох років – у 39 пацієнтів (12,4% випадків) і від 3-х до 4-х років – у 29 осіб (9,2% випадків).

Переважною локалізацією ІМ була передня, верхівкова і передньо-бічна ділянка лівого шлуночка, що відповідало ішемії по басейну лівої коронарної артерії.

Слід особливо відзначити, що важка стенокардія III–IV класів (за функціональною класифікацією стенокардії Канадського серцево-судинного товариства) поєднувалася з серцевою недостатністю у 77,1% обстежених хворих (243 пацієнтів).

Дослідження проведено відповідно до основних біоетичних норм Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення науково-медичних досліджень із поправками (2000, з поправками 2008), Універсальної декларації з біоетики та прав людини (1997), Конвенції Ради Європи з прав людини та біомедицини (1997). Письмова інформована згода була отримана у кожного учасника дослідження.

Статистичний аналіз даних був здійснений за допомогою програмних пакетів Microsoft Excel XP та Statsoft Statistica 6.0.

Результати дослідження та їх обговорення.

За результатами контрольного агіографічного дослідження, проведеного через 6 місяців після рентген-ендоваскулярного втручання, прогресування атеросклерозу відмічено у 82 (43,9%) пацієнтів після проведеного стентування, і у 37 пацієнтів (28,9%) після балонної ангіопластики ($p = 0,00124$) (табл. 1).

Таблиця 1 – Дані коронарографії віддаленого післяопераційного періоду у пацієнтів з малим діаметром коронарних артерій

Групи	Імплантація стенту (N=187)	Балонна ангіопластика (N=128)
Прогресування атеросклерозу	82 (43,9%)	37 (28,9%)*
Рестеноз	54 (28,9%)	51 (39,8%)*

Примітка: * – $p < 0,005$.

Таблиця 2 – Частота рестенозу віддаленого періоду, в залежності від морфології вихідного пошкодження

Морфологія вихідного пошкодження	Рестеноз після імплантації стенту (N=54)	Рестеноз після балонної ангіопластики (N=51)	p
Стеноз < 70%	9 (16,7%)	20 (39,2%)	0,00137
Оклюдія КА	27 (50%)	27 (52,9%)	0,7231
Діаметр КА >2,5 мм	14 (25,9%)	21 (41,2%)	0,00129
Тип стенозу В2 і С	22 (40,7%)	28 (54,9%)	0,00145
Тип стенозу А і В1	10 (18,5%)	14 (27,5%)	0,8293
Ексцентричність стенозу	13 (24,1%)	23 (45,1%)	0,00148
Довжина стенозу >15 мм	24 (44,4%)	30 (58,8%)	0,00139
Кальциноз КА	22 (40,7%)	26 (50,98)	0,7265

Примітка: КА – коронарна артерія.

При цьому кількість хворих з рестенозом після імплантації стенту склала 28,9% (54 пацієнта), а в групі ПТКА подібне ускладнення було зареєстроване в 39,8% випадків (51 пацієнт) ($p = 0,00249$) (**табл. 1**).

Тобто, повернення оклюзії КА достовірно частіше відмічалось у групі ПТКА, тоді як ознаки прогресування атеросклерозу – в групі стентування.

Ступінь рестенозу >70% (включаючи повну обструкцію судини) переважала в обох групах, однак при контролі віддаленого результату в групі ПТКА дане ускладнення спостерігалось достовірно частіше ($p < 0,005$).

Частота рестенозу в залежності від морфології вихідного пошкодження представлена у **таблиці 2**.

Як видно із **таблиці 2**, при важкій морфології вихідного пошкодження артерій (типи В2 і С за класифікацією АНА/АСС) частота віддаленого рестенозу в групі стентування була на 14,2% нижча, ніж у групі ПТКА ($p = 0,00145$).

При стенозах типів А і В1 віддалені ангіографічні результати проведених процедур достовірно не відрізнялись ($p = 0,8293$) (**табл. 2**).

При вихідній оклюзії КА <70%, віддалений рестеноз після ангіографічних процедур реєструвався на 22,5% частіше у пацієнтів, яким була проведена балонна ангіопластика КА ($p = 0,00137$) (**табл. 2**). Така ж тенденція спостерігалась і при ПТКА у пацієнтів з вихідним діаметром КА від 2,5 мм до 3 мм, у яких рестеноз виявлявся на 15,3% частіше в порівнянні з однотипними пацієнтами, яким було проведено стентування КА ($p = 0,00129$) (**табл. 2**).

На наступне рестенозування вінцевих судин після рентген-ендоваскулярних операцій статистично значущий вплив надавав і тип стенозу КА. При цьому у пацієнтів з ексцентричним типом стенозу, у котрих була використана балонна ангіопластика, рестеноз у віддаленому післяопераційному періоді реєструвався на 21% частіше відносно пацієнтів з імплантованими стентами ($p = 0,00148$) (**табл. 2**).

В ході дослідження було також встановлено, що на всій протяжності стенозованої ділянки КА ≥ 15 мм, у пацієнтів після ПТКА у віддаленому періоді кількість рестенозів зустрічалась на 14,9% більше, в порівнянні з аналогічними показниками, отриманими при стентуванні оклюзій ($p = 0,00139$) (**табл. 2**).

Повторна ендоваскулярна процедура усунення рестенозу була успішно проведена у 37 (68,5%) пацієнтів в групі з імплантованим стентом, у 39 (76,5%) хворих – в групі ПТКА ($p > 0,05$).

Інфаркт міокарда після виписки із стаціонару був зареєстрований в 1,6% випадків (у 3 пацієнтів) після стентування, і в 6,3% випадків (8 пацієнтів) – після балонної ангіопластики ($p = 0,00435$).

В групі ПТКА виникнення гострого ІМ у трьох пацієнтів не було пов'язано з пошкодженням артерії, на якій виконувалось втручання. Причиною їх стала оклюзія іншої судини в результаті прогресування основного захворювання. В решті випадків інфаркт міокарда (включаючи Q – ІМ) розвився в басейні рестенозованої артерії. Загальна кількість зареєстрованих ІМ, розвиток яких був пов'язаний з результатом ендоваскулярної процедури, складав 1,6% в групі стентування, та 3,9% випадків – в групі ПТКА ($p = 0,001425$).

Летальні наслідки зафіксовані у 2 випадках (1,1%) через 2,5 місяця після стентування.

Висновки

1. У пацієнтів з ексцентричним типом стенозу, у котрих була використана балонна ангіопластика, рестеноз у віддаленому післяопераційному періоді реєструвався на 21% частіше відносно подібного контингенту пацієнтів з імплантованими стентами.
2. Рестеноз стенозованої ділянки КА ≥ 15 мм у віддаленому періоді зустрічався на 14,9% частіше при проведенні ПТКА.
3. Частота віддаленого рестенозу (при складній морфології вихідного пошкодження артерій) в групі стентування була на 14,2% нижча, ніж в групі ПТКА.

Перспективи подальших досліджень. Планується подальше вивчення та аналіз безпосередніх та віддалених результатів рентген-ендоваскулярних операцій у хворих з ішемічною хворобою серця та малим діаметром коронарних артерій.

References

1. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, Benjamin EJ, Berry JD, Borden WB, Bravata DM, Dai S, Ford ES, et al. Executive summary: heart disease and stroke statistics – 2013 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2013; 127 (1): 143-52. PMID: 23283859. DOI: 10.1161/CIR.0b013e318282ab8f.
2. Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, Benjamin EJ, Berry JD, Borden WB, Bravata DM, Dai S, et al. Heart disease and stroke statistics – 2012 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2012; 125 (1): e2-e220. PMID: 22179539. PMCID: PMC4440543. DOI: 10.1161/CIR.0b013e31823ac046.
3. Handzyuk VA. Analiz zakhvoryuvanosti na ishemichnu khvorobu sertsya v Ukraini. *Ukrainskyi kardiologichnyi zhurnal*. 2014; 3: 45-52. [Ukrainian]
4. Kovalenko VM, Kornatskyi VM. *Rehionalni medyko-sotsialni problemy khvorob systemy krovoobihu. Dynamika ta analiz*. K: MOZ Ukrainy, DU «UISD MOZ Ukrainy», 2013. 239 s. [Ukrainian].
5. *Shchorichna dopovid pro stan zdorov'ya naselennya, sanitarno-epidemichnu sytuatsiyu ta rezultaty diyalnosti systemy okhorony zdorov'ya Ukrainy. 2014 rik*. Za red OM Kvitashvili. K: MOZ Ukrainy, DU «UISD MOZ Ukrainy», 2013. 460 s. [Ukrainian].
6. Kawecki D, Morawiec B, Fudal M, Milejski W, Jacheć W, Nowalany-Kozielska E. Comparison of coronary artery bypass grafting with percutaneous coronary intervention for unprotected left main coronary artery disease. *Yonsei Med J*. 2012; 53 (1): 58-67. PMID: 22187233. PMCID: PMC3250341. DOI: 10.3349/ymj.2012.53.1.58.
7. Bangalore S, Guo Y, Samadashvili Z, Blecker S, Xu J, Hannan EL. Everolimus eluting stents versus coronary artery bypass graft surgery for patients with diabetes mellitus and multivessel disease. *Circ Cardiovasc Interv*. 2015; 8 (7): e002626. PMID: 26156152. DOI: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.115.002626.
8. Patel VG, Michael TT, Mogabgab O, Fuh E, Banerjee A, Brayton KM, Cipher DJ, Abdullah SM, Brilakis ES. Clinical, angiographic, and procedural predictors of periprocedural complications during chronic total occlusion percutaneous coronary intervention. *J Invasive Cardiol*. 2014; 26 (3): 100-5. PMID: 24610502.
9. Oliveira FR, Mattos LA, Abizaid A, Abizaid AS, Costa JR, Costa R, Rodolfo Staico, Botelho R, Sousa JE, Sousa A. Miniaturized self-expanding drug-eluting stent in small coronary arteries: late effectiveness. *Arq Bras Cardiol*. 2013; 101 (5): 379-87. PMCID: PMC4081161. doi: 10.5935/abc.20130199.
10. Teirstein PS, Meredith IT, Feldman RL, Charles A, Cannon LA, Lee TC, Dens J, Dubois CL, Mooney MR, Pompili VJ, et al. Two-year safety and effectiveness of the platinum chromium everolimus-eluting stent for the treatment of small vessels and longer lesions. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2015; 85 (2): 207-15. <https://doi.org/10.1002/ccd.25565>.
11. Diletti R, Farooq V, Girasis C, Bourantas C, Onuma Y, Heo JH, Gogas BD, van Geuns R-J, Regar E, et al. Clinical and intravascular imaging outcomes at 1 and 2 years after implantation of absorb everolimus eluting bioresorbable vascular scaffolds in small vessels. Late lumen enlargement: does bioresorption matter with small vessel size? Insight from the ABSORB cohort B trial. *Heart*. 2013; 99 (2): 98-105. <http://dx.doi.org/10.1136/heartjnl-2012-302598>.
12. Cortese B, Micheli A, Picchi A, Coppolaro A, Bandinelli L, Severi S, Limbruno U. Paclitaxel-coated balloon versus drug-eluting stent during PCI of small coronary vessels, a prospective randomised clinical trial. The PICCOLETO study. *Heart*. 2010; 96 (16): 1291-6. PMID: 20659948. DOI: 10.1136/hrt.2010.195057.

УДК 616.12-005.4-089.1:616.132.2-007.271]-036.8

ОТДАЛЕННЫЕ КЛИНИКО-АНГИОГРАФИЧЕСКИЕ РЕЗУЛЬТАТЫ РЕКАНАЛИЗАЦИИ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ МАЛОГО ДИАМЕТРА У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

Аксёнов Е. В., Гуменюк Б. М., Головенко В. Б.

Резюме. Работа посвящена изучению результатов эндоваскулярных процедур при реваскуляризации коронарных артерий малого диаметра.

В исследование вошло 315 пациентов в возрасте $66,96 \pm 1,81$ лет, со средним диаметром истинного внутреннего просвета артерий $2,53 \pm 0,011$ мм, которым была проведена реваскуляризация миокарда с помощью стентирования или путем перкутанной транслюминальной баллонной ангиопластики.

В результате проведенных исследований было установлено, что у пациентов с эксцентричным типом стеноза, у которых была использована баллонная ангиопластика, рестеноз в отдаленном послеоперационном периоде регистрировался на 21% чаще относительно подобного контингента пациентов с имплантированными стентами. К тому же, рестеноз стенозированного участка коронарной артерии >15 мм, в отдаленном периоде встречался на 14,9% чаще при проведении перкутанной транслюминальной баллонной ангиопластики. Частота удаленного рестеноза (при сложной морфологии исходного повреждения

артерий) в группе стентирования была на 14,2% ниже, чем в группе перкутанной транслюминальной баллонной ангиопластики.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, реканализация коронарных артерий.

UDC 616.12-005.4-089.1:616.132.2-007.271]-036.8

Long-term Clinical and Angiographic Results of Recanalization of Small Diameter Coronary Arteries in Patients with Ischemic Heart Disease

Aksenov E. V., Gumeniuk B. M., Golovenko V. B.

Abstract. Cardiovascular disease is one of the leading causes of death worldwide. The main contribution to its structure belongs to ischemic heart disease (IHD), which has become the greatest threat to the health of the population all over the world.

The purpose of the study is to study of the results of endovascular procedures in the revascularization of coronary arteries of small diameter.

Materials and methods. The study included 315 patients aged 66.96 ± 1.81 years, with a mean diameter of the true internal lumen of the arteries of 2.53 ± 0.011 mm, which had a revascularization of the myocardium through stenting or percutaneous transluminal balloon angioplasty.

In patients undergoing stenting of Ca (N=187), the mean diameter of the true internal lumen of arteries was 2.53 ± 0.011 mm. In the group of patients who used percutaneous transluminal balloon angioplasty (PTCA) (N=128), this indicator was determined at 2.61 ± 0.09 mm. The average degree of stenosis was $81.3 \pm 4.07\%$. The length of the defeat was 11.6 ± 0.73 mm.

All patients and groups had the history of Q-infarction of the myocardium (IM) of more than 3 months, which made it possible to diagnose postinfarction cardiosclerosis. Duration of ischemic history more than 5 years was noted in 26 patients of this group (8.25% of cases), up to one year – in 221 patients (70.2% of cases), from one to two years – in 39 patients (12.4% cases) and from 3 to 4 years – in 29 people (9.2% of cases).

Results and discussion. As a result of the studies, it was found that in patients with eccentric type of stenosis who used balloon angioplasty, restenosis in the remote postoperative period was 21% more frequent, compared to a similar contingent of patients with implanted stents. In addition, the restenosis of the stenosed area of the coronary artery >15 mm, in the distant period, was found to be 14.9% more commonly when percutaneous transluminal balloon angioplasty was performed. And the frequency of remote restenosis (with complex morphology of initial damage of the arteries) in the stenting group was 14.2% lower than in the group of percutaneous transluminal balloon angioplasty.

Conclusions. Restenosis in the remote postoperative period was 21% more frequent in patients with eccentric stenosis for whom balloon angioplasty was used than in patients with implanted stents. At the same time restenosis of the stenosed area of CA >15 mm in the distant period was found to be 14.9% more frequent during PTCA. The frequency of remote restenosis (with complicated morphology of basal damage of arteries) in the stenting group was 14.2% lower than in the PTCA group. Thus, we plan to further study and analyze the direct and long-term results of X-ray and endovascular operations in patients with coronary artery disease and small coronary artery diameter.

Keywords: recanalization coronary arteries, ischemic heart disease.

Стаття надійшла 9.11.2017 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs03.01.085

УДК 616.37-002-085:613.25-052

Бойко В. В.¹, Лыхман В. Н.¹, Ханько Е. В.², Москаленко А. В.¹

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ДЕСТРУКТИВНОГО ПАНКРЕАТИТА У ПАЦИЕНТОВ С ВЫСОКИМ ИНДЕКСОМ МАССЫ ТЕЛА

¹ГУ «Институт общей и неотложной хирургии им. В. Т. Зайцева НАМН Украины», Харьков, Украина

²Харьковский национальный университет имени В. Н. Каразина, медицинский факультет, Украина

polarlarch@gmail.com

В данной статье представлен опыт комплексного лечения 104 пациентов с деструктивным панкреатитом (ДП). Все пациенты были разделены на группы в зависимости от индекса Кетле, соответственно пациенты с нормальной и избыточной массой тела, а так же с ожирением с I по III степени включительно. Сравнительная характеристика результатов лечения всех групп показала, что панкреонекроз (ПН), у пациентов с высоким индексом Кетле, протекает тяжелее, чем у пациентов с более низким индекса, сроки стационарного лечения продолжительнее, тяжесть общего состояния хуже, необходимость применения и объем инвазивных методов лечения – выше.

Ключевые слова: острый панкреатит, панкреонекроз, индекс Кетле.

Связь работы с научными программами, планами, темами. Научная работа проведена в рамках НДР «Разработка способов хирургического лечения внешних желчных свищей и их осложнений», № гос. регистрации 0109U000366.

Введение. Проблема острого панкреатита (ОП) и деструктивным панкреатитом (ДП) является одной из самых сложных в неотложной хирургии органов брюшной полости. Число пациентов с ОП и ДП продолжает неуклонно расти с каждым годом. По частоте госпитализации в ургентной хирургии это заболевание вышло на одно из первых мест. Несмотря на достигнутые успехи в совершенствовании диагностики, интенсивной терапии, антибактериальной профилактики, хирургических методов лечения с привлечением возможностей миниинвазивной хирургии, общая летальность при ДП на протяжении последних десятилетий сохраняется на высоком уровне (10–30%) и достигает при инфицированном панкреонекрозе 85% [1, 2].

Ожирением страдают от 24,8 до 32,8% [4] населения в разных странах, что составляет значи-

тельную долю от общего числа населения. В свою очередь данные лица имеют характерные конституциональные особенности, в частности объем забрюшинной клетчатки значительно больше, в связи с чем можно предположить отличие в течении панкреонекроза (ПН) [3, 5].

Вышеописанные факты и обуславливают актуальность проводимого исследования.

Цель исследования – выявить отличия в течение деструктивного панкреатита у пациентов с высоким индексом Кетле, оптимизировать лечение пациентов с панкреонекрозом.

Материалы и методы исследования. В исследование были включены результаты лечения 104 пациентов находившихся на стационарном лечении в отделении хирургических инфекций в ГУ «Институт общей и неотложной хирургии им. В.Т. Зайцева НАМН Украины» в период с 2009 по 2017 г., по поводу ДП, как со стерильной, так и с инфицированной формой.

Средний возраст пациентов составил 51 (±4,1), возрастные границы от 26 до 75 лет. 59 пациентов – мужчины, что составило (56,73%), 45 – женщины (43,27%). Сахарный диабет диагностирован у 32 (30,8%) пациента. Из них 28 (87,5%) с компенсированным и 4 (12,5%) с субкомпенсированным течением. Пациенты с тяжёлыми коморбидными заболеваниями, которые могли повлиять на течение ПН, в данную выборку не входили.

Количество умерших 26 (25%), из них 21 (80,8%) с подтвержденной инфицированной формой ДП.

Все 104 пациента были разделены по показателю индекса Кетле (табл.).

Тяжесть состояния пациентов при поступлении, в первые 24 часа от момента госпитализации и в дальнейшем, через каждые 48 часов, оценивали по шкале Ranson. В практической деятельности преимущественно использовали классификацию Атланта 1992 г.

Таблиця – Распределение пациентов по индексу Кетле

Степень ожирения	Индекс Кетле	Количество пациентов
Нормальная масса тела	18,5–24,99	27
Избыточная масса тела	25–29,99	19
Ожирение I степени	30–34,9	20
Ожирение II степени	35–39,9	25
Ожирение III степени	40 и выше	13

Диагноз ДП устанавливали на основании анамнеза заболевания, жалоб больного, данных физического обследования, лабораторных и инструментальных исследований, оперативного вмешательства (лапароскопия/лапаротомия). Во всех случаях была гистологическая верификация диагноза.

Алгоритм комплексного инструментального обследования включал последовательное выполнение рентгенографии грудной клетки и брюшной полости, УЗИ органов брюшной полости, КТ органов брюшной полости, гастродуоденоскопию, лапароскопию.

Лечение проводили согласно общепринятым стандартам оказания медицинской помощи больным с деструктивным панкреатитом. В асептическую фазу ДП лечение включало антисекреторную терапию (октреатид, сандостатин), профилактику нагноения (антибактериальную терапию цефалоспорины III–IV поколения в сочетании с препаратами метронидазола или карбапенемами), инфузионную дезинтоксикационную терапию и энтеральную нутритивную поддержку (с постановкой эндоскопически установленного питательного зонда в тонкую кишку, дистальнее связки Трейца), стимуляция кишечника для предотвращения транслокации кишечной флоры в зону деструкции поджелудочной железы. Так же проводилась терапия по поводу коморбидных заболеваний.

При хирургическом лечении придерживались малоинвазивной тактики, особенно у пациентов с асептическим течением заболевания, при этом выполняли лапароскопическую санацию, дренирование жидкостных скоплений под УЗ-контролем. Причем дренажи устанавливались на малый срок (в среднем до 5 дней), чтобы предотвращать инфицирование через дренажную систему. Больным в тяжелом состоянии лечение проводилось в условиях ПИТ, где осуществлялась интенсивная терапия с целенаправленным антибактериальным воздействием. В течение 10–14 дней осуществлялся динамический ультразвуковой и рентгенологический контроль состояния полостей деструкции, при необходимости проводилась коррекция дренирования с заменой на дренажи большего диаметра.

При неэффективности «закрытого» метода лечения или при его не целесообразности, выполнялся «полузакрытый» или «открытый» способы лечения.

Проведенные исследования полностью соответствуют законодательству Украины и отвечают принципам Хельсинкской декларации прав человека, Конвенции Союза Европы относительно прав человека и биомедицины (подтверждено заключением комиссии по биоэтике, протокол № 3, 2006 г). Со всеми участниками исследования было подписано "Информированное согласие" на проведение исследования.

При обработке результатов исследований использованы методы вариационной статистики. Математическая обработка данных проводилась с помощью пакета программ Statistic for Windows и в текстовом процессоре Microsoft Excel.

Результаты исследования и их обсуждение.

Все пациенты разделены на 2 группы:

Группа 1 состояла из 46 пациентов (44,23% от общего числа пациентов), в неё вошло 27 пациентов с нормальной и 19 с избыточной массой тела, индекс Кетле 18,5–29,99 (**рис.**).

Группа 2 состояла из 58 пациентов (55,77% от общего числа пациентов), в неё вошли пациенты с ожирением I степени – 20, II степени– 25, III степени – 13, индекс Кетле 30–40 и более.

Оценка тяжести состояния у 27 пациентов с нормальной массой тела, при госпитализации и при дальнейшем пребывании на стационарном лечении, позволила выявить 10 пациентов с лёгкой степенью тяжести состояния (37,04%), 13 со средней степенью тяжести (48,15%) и 4 с тяжёлой (14,81%).

Из 19 пациентов с избыточной массой тела: 7 пациентов с лёгкой степенью тяжести состояния (36,84%), 10 со средней (52,63%) и 2 с тяжёлой степенью тяжести состояния (10,53%).

Среди 20 пациентов с ожирением I степени: 7 пациентов с лёгкой степенью тяжести состояния (35%), 10 со средней (50%) и 3 с тяжёлой степенью тяжести состояния (15%).

Среди 25 пациентов с ожирением II степени: 4 пациентов с лёгкой степенью тяжести состояния (16%), 14 со средней (56%) и 7 (28%) с тяжёлой степенью тяжести состояния.

Среди 13 пациентов с ожирением III степени: 1 пациентов с лёгкой степенью тяжести состояния (7,7%), 5 со средней (38,46%) и 7 (53,84%) с тяжёлой степенью тяжести состояния (**рис.**).

При этом общее количество пациентов с лёгкой степенью тяжести составило 29 (27,9%), со средней степенью тяжести 52 (50%), с тяжёлой степенью тяжести состояния 23 (22,1%).

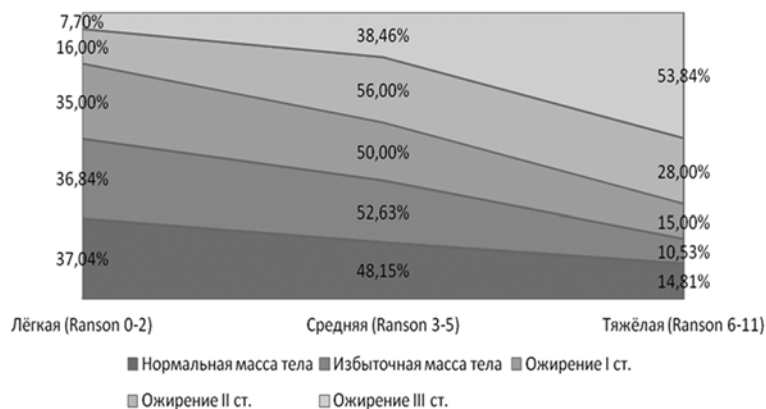


Рис. Процентное соотношение тяжести состояния пациентов всех групп

В группе из 27 пациентов с нормальной массой тела: 1 (3,7%) пациентам с лёгкой, 5 (18,5%) со средней и 2 (7,4%) с тяжёлой степенью тяжести состояния, проводилось миниинвазивное оперативное лечение. 1 (3,7%) пациенту с тяжёлым состоянием и 2 (7,4%) со средней степенью тяжести оперированы «открытым» методом. В 1 случае выполнить оперативное лечение не представлялось возможным, из за тяжёлого состояния пациента. Всего прооперированно 11 (40,74%) пациентов. Умерло 3 (11,1%) пациента. Поздние осложнения развились у 6 (22,2%) пациентов.

В группе из 19 пациентов с избыточной массой тела: 2 (10,5%) пациентам с лёгкой и 4 (21%) со средней степенью тяжести состояния, проводилось миниинвазивное оперативное лечение. 1 (5,25%) пациенту с тяжёлым состоянием и 3 (15,75%) со средней степенью тяжести оперированы «открытым» методом. В 1 случае выполнить оперативное лечение не представлялось возможным, из за тяжёлого состояния пациента. Всего прооперированно 11 (52,63%) пациентов. Умерло 3 (15,78%) пациента. Поздние осложнения развились у 5 (26,32%) пациентов.

В группе из 20 пациентов с ожирением I степени: 3 (15%) пациентам с лёгкой и 5 (25%) со средней степенью тяжести состояния, проводилось миниинвазивное оперативное лечение. 1 (5%) пациенту с тяжёлым состоянием и 3 (15%) со средней степенью тяжести оперированы «открытым» методом. В 2-х случаях выполнить оперативное лечение не представлялось возможным, из за тяжёлого состояния пациента. Всего прооперированно 11 (60%) пациентов. Умерло 4 (25%) пациента. Поздние осложнения развились у 8 (40%) пациентов.

В группе из 25 пациентов с ожирением II степени: 2 (8%) пациентам с лёгкой и 7 (28%) со средней степенью тяжести состояния, проводилось миниинвазивное оперативное лечение. 5 (20%) пациентам с тяжёлым состоянием и 4 (16%) со

средней степенью тяжести оперированы «открытым» методом. В 2-х случаях выполнить оперативное лечение не представлялось возможным, из за тяжёлого состояния пациента. Всего прооперированно 18 (72%) пациентов. Умерло 9 (36%) пациентов. Поздние осложнения развились у 13 (52%) пациентов.

Среди 13 пациентов с ожирением III степени: 1 (7,7%) пациентам с лёгкой и 2 (15,4%) со средней степенью тяжести состояния, проводилось миниинвазивное оперативное лечение. 5 (38,5%) пациентам с тяжёлым состоянием и 3 (23,1%) со средней степенью тяжести оперированы «открытым» методом. В 2-х случаях выполнить оперативное лечение не представлялось возможным, из за тяжёлого состояния пациента. Всего прооперированно 18 (84,6%) пациентов. Умерло 7 (53,8%) пациентов. Поздние осложнения развились у 6 (46,2%).

Использование «открытого» метода оперативного лечения обуславливался нерациональностью и неэффективностью миниинвазивных методик.

Средний срок стационарного лечения у пациентов с нормальным индексом Кетле составил $26 \pm 2,8$ и возрос до $37 \pm 5,2$ у пациентов с ожирением III степени.

Выводы и перспективы дальнейших исследований. Полученные нами данные, показывают, что течение ПН у пациентом с ожирением значительно тяжелее, чем у пациентов с нормальной и избыточной массой тела. Тяжесть течения заболевания и смертность значительно возрастает с ростом индекса массы тела. Это можно связать с большим объёмом забрюшинной клетчатки и, как следствие, с большим объёмом «субстрата», подвергающегося деструкции и инфицированию [3, 4]. Для уточнения необходимо проводить дальнейшее изучение данного вопроса. Полученные результаты помогут улучшить возможности прогнозирования и лечения пациентов с деструктивным панкреатитом.

References

1. Hnatyuk MH, Petruk YuP, Lyanskorunskyi MV, et al. Vlasnyi dosvid vykonannya pankreatoduodenalnoi rezektsiyi z pr yvodu zloyakisnoho novoutvorenniya holivky pidshlunkovoi zalozy. *Klinichna anatomiya ta operativna khirurgiya*. 2015; 14 (1). 74–8. [Ukrainian].
2. Ovsyanik DM, Fomin AV. Aspekty patomorfogeneza i diagnostiki infitsirovannogo pankreonekroza (obzor literatury). *Vestnik Vitebskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta*. 2014; 13 (3): 92–102. [Russian].
3. Bakker OJ, van Santvoort H, Besselink MG, Boermeester MA, van Eijck C, Dejong K, van Goor H, Hofker S, Ahmed Ali U, Gooszen HG, Bollen TL. Extrapaneatitic necrosis without pancreatic parenchymal necrosis: a separate entity in necrotising pancreatitis? *Gut*. 2013; 62: 1475–80. PMID: 22773550. DOI: 10.1136/gutjnl-2012-302870.
4. Premkumar R, Phillips AR, Petrov MS, Windsor JA. The clinical relevance of obesity in acute pancreatitis: targeted systematic reviews. *Pancreatolgy*. 2015 Jan-Feb; 15 (1): 25-33. PMID: 25464938. doi: 10.1016/j.pan.2014.10.007.
5. Sadr-Azodi O, Orsini N, Andren-Sandberg A, Wolk A. Abdominal and total adiposity and the risk of acute pancreatitis: a population-based prospective cohort study. *Am J Gastroenterol*. 2013; 108: 133–9. PMID: 23147519. DOI: 10.1038/ajg.2012.381.

УДК 616.37-002-085:613.25-052

ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ДЕСТРУКТИВНОГО ПАНКРЕАТИТУ У ПАЦІЄНТІВ З ВИСОКИМ ІНДЕКСОМ МАСИ ТІЛА

Бойко В. В., Лихман В. Н., Ханько Е. В., Москаленко А. В.

Резюме. У даній статті представлений досвід комплексного лікування 104 пацієнтів з деструктивним панкреатитом (ДП). Всі пацієнти були розділені на групи в залежності від індексу Кетле, відповідно пацієнти з нормальною і надлишковою масою тіла, а так само з ожирінням з I по III ступень включно. Порівняльна характеристика результатів лікування всіх груп показала, що панкреонекроз (ПН), у пацієнтів з високим індексом Кетле, протікає важче, ніж у пацієнтів з більш низьким індексом, терміни стаціонарного лікування триваліше, тяжкість загального стану гірше, необхідність застосування та обсяг інвазивних методів лікування – вище.

Ключові слова: гострий панкреатит, панкреонекроз, індекс Кетле.

UDC 616.37-002-085:613.25-052

Features of the Course of Destructive Pancreatitis in Patients with High Body Mass Index

Boiko V. V., Likhman V. N., Khanko E. V., Moskalenko A. V.

Abstract. This article presents the experience of complex treatment of 104 patients with destructive pancreatitis. All patients were divided into groups depending on the Quetelet index, respectively, patients with normal and overweight, including obesity from I to III degree. Comparative characteristics of the results of treatment of all groups showed that pancreatic necrosis, in patients with a high index of Quetelet, is severer than in patients with a lower index, the duration of inpatient treatment is longer, the severity of the general condition is worse, the need for application and the volume of invasive methods of treatment is higher.

The urgency of the problem of acute pancreatitis and destructive pancreatitis is due to the fact that this problem is one of the most difficult in emergency surgery of the abdominal cavity organs. The number of patients with acute pancreatitis and destructive pancreatitis continues to grow steadily every year. On the frequency of hospitalization in urgent surgery, this disease has come to be one of the first places. Despite the successes achieved in the improvement of diagnostics, intensive care, antibacterial prophylaxis, surgical methods of treatment with the use of the possibilities of minimally invasive surgery, the overall mortality in destructive pancreatitis has remained at a high level (10–30%) for the last decades and reaches 85% for infected pancreatonecrosis.

Obesity affects from 24.8 to 32.8% of the population in different countries, which represents a significant proportion of the total population. In turn, these individuals have characteristic constitutional features, in particular, the volume of retroperitoneal tissue is much larger, and therefore one can assume a difference in the course of pancreatic necrosis.

All patients underwent a generally accepted approach of diagnosing and treating destructive pancreatitis. Comorbid diseases were also excluded, which could affect the course of destructive pancreatitis.

The data obtained during the study show that the course of PN in a patient with obesity is significantly severer than in patients with normal and overweight degree. The severity of the course of the disease and mortality significantly increases with the growth of the body mass index. This can be associated with a large volume of retroperitoneal tissue and, as a consequence, with a large volume of "substrate" that undergoes destruction and infection. For clarification, it is necessary to further study this issue.

The results obtained will help improve the ability to predict and treat patients with destructive pancreatitis.

Keywords: acute pancreatitis, pancreonecrosis, Quetelet index.

Стаття надійшла 15.11.2017 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs03.01.089

УДК 616.24-002: 616-15-006]-06-092

Борисова І. С.

ПОКАЗНИКИ КЛІНІЧНИХ ТА ЛАБОРАТОРНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ ХВОРИХ З ПОРУШЕННЯМИ ІМУНІТЕТУ НА ФОНІ ОНКОГЕМАТОЛОГІЧНОЇ ПАТОЛОГІЇ, ЩО ВИЗНАЧАЮТЬ НЕСПРИЯТЛИВИЙ ПЕРЕБІГ ТА ЛЕТАЛЬНИЙ НАСЛІДОК ПНЕВМОНІЇ

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», Дніпро, Україна

doctorinnaborisova1@gmail.com

Мета дослідження полягала у визначенні показників клінічних та лабораторних досліджень хворих з порушеннями імунітету на фоні онкогематологічної патології, що визначають несприятливий перебіг та летальний наслідок пневмонії.

Створено комп'ютерну базу даних результатів досліджень 811 хворих з порушеннями імунітету, які проходили обстеження або лікування з приводу різних нозологічних форм онкогематологічної патології в гематологічному центрі «КЗ міська багатопрофільна клінічна лікарня № 4», м. Дніпро, 2010–2015 рр. Вивчалися і аналізувалися показники: вік хворих; форма, стадія, тривалість основного захворювання, кількість курсів ХТ; збудники пневмонії; наявність кашлю і харкотиння, дані фізикального обстеження (сухі та вологі хрипи, перкуторні дані), час появи скарг, температура тіла, рентгенологічні дані, перебіг пневмонії її ускладнення, ЧСС, PS; лабораторні дані: показники загального аналізу крові, з визначенням пулу лейкоцитів і нейтрофілів, данні імунограм хворих; супутні захворювання. Показники клінічних та лабораторних методів дослідження у досліджуваних хворих вивчали незалежно від фази перебігу основного захворювання.

Результатами дослідження за допомогою факторного аналізу кількісних та номінальних показників клінічних та лабораторних досліджень 811 хворих з порушеннями імунітету на фоні онкогематологічної патології виявив п'ять груп факторів, що обумовлювали тяжкість перебігу та виникнення несприятливого наслідку пневмонії і визначали факторну вагу загальної дисперсії на 63,3%. На виникнення несприятливого наслідку пневмонії у хворих з порушеннями імунітету на фоні онкогематологічних захворювань впливає низка показників, згрупованих у п'ять факторів: клітинний імунітет (39,1% у загальній дисперсії); нейтропенія та стан фагоцитозу (6,96%); анемія (6,5%); гуморальний імунітет (5,75%) та клінічна симптоматика пневмонії (4,99).

Ключові слова: пневмонія, клінічні та лабораторні показники, порушення імунітету, фактори несприятливого прогнозу.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дана робота є фрагментом є фрагментом планової комплексної науково-дослідної роботи кафедри внутрішньої медицини №1 Державного закладу «Дніпропетровська медична академія МОЗ України» «Вивчення особливостей перебігу захворювань бронхолегеневої системи (хронічний бронхіт, бронхіальна астма, пневмонія) у віковому аспекті та розробка схем комплексної профілактики і лікування», № державної реєстрації 0199U002120.

Вступ. При лікуванні хворих з онкогематологічними захворюваннями інфекційні ускладнення (ІУ) нерідко нівелюють позитивні результати специфічного лікування. За науковими даними, ІУ визначаються в 64% випадках у госпіталізованих хворих для проведення хіміотерапії (ХТ) відповідно до нозологічної форми та стадії гематологічного захворювання [20]. У хворих на гострі лейкози (ГЛ) при індукції ремісії ІУ визначали у 80–90% хворих; при проведенні консолідації ремісії – у 40% хворих; при хронічних лімфолейкозах (ХЛЛ) – у 85% хворих; при множинній мієломі – у 40% хворих [3]. Серед ІУ, що виникають у хворих онкогематологічних стаціонарів, найбільшу загрозу для життя, окрім сепсису становлять пневмонії, які стають безпосередньою причиною смерті не менше ніж 1/3 всіх хворих з онкогематологічними захворюваннями [4]. Виникненню ІУ, в тому числі пневмоній, у хворих з онкогематологічними захворюваннями сприяють порушення імунітету, які є проявами «вторинного імунітету», що формується специфічним лікуванням. Сучасні схеми ХТ, що включають цитостатичні (ЦС) та кортикостероїдні препарати (ГКС) негативно впливають як на клітинну, так і на

гуморальну ланку імунітету. Відомо, що ГКС гальмують розмноження Т-лімфоцитів, стимулюють апоптоз, провокують масову загибель лімфоцитів у тімусі та пригнічують комплемент-індуковану агрегацію гранулоцитів і макрофагів. А також: знижують кількість Т-хелперів, призупиняючи їх кооперацію з В-лімфоцитами та гальмуючи утворення імуноглобулінів [11]. Усі ЦС є речовинами з високою біологічною активністю. Відсутність виборчої дії на пухлинні клітини призводить до дії ЦС на нормальні органи і тканини, в першу чергу на клітини кісткового мозку та інших, що швидко оновлюються. Найбільш характерною побічною дією ЦС є пригнічення гемопоезу, що проявляється лейкопенією, нейтропенією, тромбоцитопенією та анемією [14, 19].

Для успішного лікування хворих на пневмонії принципово важливе значення має оцінка ступеню тяжкості пневмонії на підставі вираженості клінічних проявів, що дозволить виділяти хворих, які потребують інтенсивної терапії, намітити найбільш оптимальну лікувальну тактику (вид і обсяг антибактеріальної, дезінтоксикаційної терапії) та оцінити прогноз. В проспективному дослідженні Центру Раку, Іспанія (2006–2009 рр.) багатофакторним аналізом були визначені прогностичні фактори, що впливали на летальність хворих з сепсисом на фоні онкогематологічної патології [17]. В сучасних вітчизняних настановах, щодо діагностики та лікування пневмонії не розглядають питання особливостей клінічної картини та визначення факторів, що обумовлюють тяжкість перебігу та несприятливий прогноз пневмоній у хворих з порушеннями імунітету на фоні онкогематологічних захворювань. Питання, щодо виникнення ІУ у хворих з порушеннями імунітету досліджують найчастіше онкологи та гематологи в контексті супровідної терапії [8]. Отже, все вищезазначене обумовлює актуальність даного дослідження.

Мета дослідження: визначити показники клінічних та лабораторних досліджень хворих з порушеннями імунітету на фоні онкогематологічної патології, що визначають несприятливий перебіг та летальний наслідок пневмонії.

Матеріали та методи дослідження. Для вирішення поставленої задачі, була створена комп'ютерна база даних результатів досліджень 811 хворих з порушеннями імунітету, які проходили обстеження або лікування з приводу різних нозологічних форм онкогематологічної патології в гематологічному центрі «КЗ міська багатопрофільна клінічна лікарня № 4», м. Дніпро, 2010–2015 рр. Ретроспективно проаналізовано архівні дані 605 випадків госпіталізацій хворих; проспективно досліджено 276 хворих. Діагноз форми та стадії онкогематологічних захворювань верифіковано відповідно до

загальноприйнятих клінічних та морфологічних критеріїв [10]. Діагноз пневмонії верифіковано відповідно до Наказу МОЗ України № 128 від 19.03.2007 р. [6]. Кількість первинних хворих становило 31,81% (258 хворих); госпіталізованих у зв'язку з проведенням програмної ХТ – 56,10% (455 хворих); госпіталізованих з приводу пневмонії – 12,08% (98 хворих). Вивчалися і аналізувалися показники: вік хворих; форма, стадія, тривалість основного захворювання, кількість курсів ХТ; збудники пневмонії; наявність кашлю і харкотиння, дані фізикального обстеження (сухі та вологі хрипи, перкуторні дані), час появи скарг, температура тіла, рентгенологічні дані, перебіг пневмонії її ускладнення, ЧСС, PS; лабораторні дані: показники загального аналізу крові, з визначенням пулу лейкоцитів і нейтрофілів, данні імунограм хворих; супутні захворювання. Характер перебігу пневмонії і ускладнень оцінювався в динаміці. Показники клінічних та лабораторних методів дослідження у досліджуваних хворих вивчали незалежно від фази перебігу основного захворювання.

Статистичну обробку результатів проводили за допомогою методів описової та аналітичної біостатистики, реалізованих у пакетах програмних продуктів STATISTICA 6.1 (StatSoftInc., серійний № AGAR909E415822FA); Microsoft Excel (Office Home Business 2KB4Y-6H9DB-BM47K-749PV-PG3KT). Для описання кількісних ознак використовувалася медіана (Me) як міра центральної тенденції; інтерквартильний розмах ((25%; 75%) – 25 та 75 процентилі відповідно Q1 та Q3 – перший та третій квартилі) для описання варіації ознак. При статистичному аналізі результатів дослідження проводився непараметричний дисперсійний аналіз Краскела-Уоліса та кореляційний аналіз з розрахунком коефіцієнтів рангової кореляції Спірмена (ρ). Множинні порівняння проводилися з поправками Бонферроні та Холма. Статистично вірогідним вважалася значення рівня значущості $p < 0,05$ [5]. Вивчали сукупність анамнестичних, клінічних та лабораторних ознак, які могли б, при комплексному математичному аналізі виступити в ролі факторів, що визначали несприятливий прогноз перебігу пневмонії у хворих з порушеннями імунітету на фоні онкогематологічної патології. Для вирішення поставленої задачі проводили факторний аналіз за методом головних компонент з використанням варімакс обертання [5]. Для оцінки ймовірності розвитку у пацієнта несприятливого наслідку захворювання (пневмонії) проведений простий та множинний логістичний регресійний аналіз. Для оцінки ймовірності настання досліджуваної бінарної події (помер чи вижив) при простому логістичному регресійному аналізі розраховувалося відношення

шансів (ВШ, OR): при ВШ, яке дорівнювало 1 – означало відсутність ефекту впливу чинника; від 0 до 1 відповідає зниженню ризику; при ВШ >1 вказувало на підвищений ризик. Чим більше відношення шансів, тим ймовірніше настання події [2].

Результати дослідження та їх обговорення.

Першу групу дослідження склали 33,29% хворих (270), у яких на фоні онкогематологічної патології були визначені ІУ без клінічно- та мікробіологічно-доведеної інфекції (лихоманка неясного генезу (FUO – fever of unknown origin); 2 група – 19,98% хворих (162), у яких визначали пневмонії без тяжких легеневих ускладнень з позитивним завершенням пневмонії; 3 група – 13,81% хворих (112) з пневмоніями тяжкого перебігу з позитивним завершенням пневмонії; 4 групу – 32,92% хворих (267) з пневмоніями різного ступеню тяжкості з несприятливим наслідком пневмонії.

Серед досліджуваних хворих розподіл за нозологічними формами онкогематологічних захворювань був наступним: хворих на хронічний лімфолейкоз (ХЛЛ) – 152 (18,74%), хронічний мієлолейкоз (ХМЛ) – 80 (9,86%), мієломну хворобу (МХ) – 116 (14,3%), хворобу Вальденстрема (ХВ) – 47 (5,8%), лімфоми – 46 (5,67%), еритремією – 31 (3,82%); гострий лімфолейкоз – 92 (11,34%), гострий мієлолейкоз – 80 (9,86%), сублейкемічний мієлоз – 10 (1,23%), гострий монобластний лейкоз – 2 (0,25%); апластичну анемію (АА) – 83 (10,23%), мієлодиспластичний синдромом – 33 (4,07%), меланому шкіри – 7 (0,86%), ідіопатичну тромбоцитопенічну пурпуру – 20 (2,96%), лімфо-пролеферативні захворювання – 4 (0,49%), та інші – 8 / 0,98% (тромбастенія, геморагічний васкуліт, лімфосаркома, плазмоцитома екстра медулярна). Співвідношення жінок до чоловіків – 2:3.

Порівняння груп хворих за віком показало, що хворі 1-ї (63 (54,0; 71,0)), 2-ї (60 (51,0; 71,0)) та 3-ї (65 (54,5; 72,5)) груп не відрізнялися при порівнянні між собою ($p \geq 0,06$). Але, хворі 1-ї, 2-ї та 3-ї груп відрізнялися ($p < 0,001$) від віку хворих 4 групи, де виявлялися хворі, значно молодші за віком (53 (42,0; 66,0)).

Для аналізу факторів, що впливають на летальність серед об'єктивних та лабораторних показників на початковому етапі було проведено кореляційний аналіз, який показав наявність вірогідних зв'язків несприятливого перебігу пневмонії з настанням летального результату з 61 кількісними та якісними (номінальними) чинниками. Кореляційні зв'язки несприятливого перебігу та летального наслідку пневмонії з показниками клінічних та лабораторних досліджень у хворих з порушеннями імунітету на фоні онкогематологічної патології наведені в табл. 1.

Кореляційний аналіз кількісних ознак, що впливали на виникнення несприятливого прогнозу у хворих на пневмонії з порушеннями імунітету на фоні онкогематологічних захворювань, довів наявність вірогідних зв'язків між несприятливим перебігом та настанням летального наслідку пневмонії та показниками клітинного та гуморального імунітету: лімфоцити,% ($p = -0,58$; $p < 0,001$); CD4,% ($p = -0,56$; $p < 0,001$); CD4, Г/л ($p = -0,49$; $p < 0,001$); CD4/CD8 ($p = -0,62$; $p < 0,001$); CD56,% ($p = -0,86$; $p < 0,001$); CD56, Г/л ($p = -0,86$; $p < 0,001$); В CD19, Г/л ($p = -0,46$; $p < 0,001$); Т CD19,% ($p = 0,53$; $p < 0,001$); Ig G ($p = -0,34$; $p < 0,001$); НСТ-тест ст. ($p = -0,45$; $p < 0,001$); НСТ-тест сп. ($p = -0,30$; $p < 0,001$); ФА ($p = -0,41$; $p < 0,001$). Отже, отримані результати доводять вагомий вплив стану імунної реактивності хворих на тяжкість пневмонії на фоні онкогематологічних захворювань та є факторами, що обумовлюють летальність.

Для більш детального аналізу були відібрані показники з статистично суттєвими, середніми та високими коефіцієнтами кореляції, куди увійшли крім показників імунограм наступні кількісні та номінальні показники: еритроцити ($p = -0,61$; $p < 0,001$), тромбоцити ($p = -0,40$; $p < 0,001$), кількість нейтрофілів ($p = -0,34$; $p < 0,001$), частота дихання ($p = 0,32$; $p < 0,001$), ступінь нейтропенії ($p = 0,37$; $p < 0,001$), ШОЕ ($p = 0,38$; $p < 0,001$), пульс ($p = 0,50$; $p < 0,001$); кашель ($p = 0,30$; $p < 0,001$), ПХТ 8 курсів і більше ($p = 0,33$; $p < 0,001$), кровохаркання ($p = 0,36$; $p < 0,001$), глікемія ($p = 0,43$; $p < 0,001$), нейтропенія 3 ст. ($p = 0,46$; $p < 0,001$), Гр – збудники ($p = 0,48$; $p < 0,001$), вологі хрипи ($p = 0,48$; $p < 0,001$).

Методами кореляційного аналізу визначено, що кількісні показники об'єктивного обстеження і лабораторних досліджень хворих груп дослідження корелюють між собою. У зв'язку з цим, для визначення показників, що обумовлювали настання несприятливого наслідку пневмонії у хворих з порушеннями імунітету на фоні онкогематологічної патології, було проведено факторний аналіз кількісних ознак для редукції даних методом виділення головних компонентів та процедуру обертання варімакс. В результаті виявлено п'ять груп факторів, які визначали загальну дисперсію впливу на виникнення несприятливого наслідку пневмонії у хворих на фоні онкогематологічної патології на 63,3%. Решту складали інші фактори, що не були враховані у даному дослідженні.

Факторна структура показників клінічних та лабораторних досліджень хворих з порушеннями імунітету на фоні онкогематологічної патології, що визначали несприятливий наслідок пневмонії наведені в табл. 2.

Таблиця 1 – Кореляційні зв'язки несприятливого перебігу та летального наслідку пневмонії з показниками клінічних та лабораторних досліджень у хворих з порушеннями імунітету на фоні онкогематологічної патології

Показники	Коефіцієнти рангової кореляції Спірмена – ρ	T (n-2)	p-value
1	2	3	4
Вік, роки	-0,25	7,21	<0,001
АТ систолічний, мм.рт.ст	-0,25	7,26	<0,001
АТ діастолічний, мм.рт.ст	-0,25	7,36	<0,001
Пультс, за хв.	0,5	16,33	<0,001
Кількість днів у стаціонарі	-0,11	3,03	<0,001
Гематологічний діагноз	0,29	8,52	<0,001
Ураження лімфатичних вузлів	0,06	1,58	0,12
Ураження селезінки	0,16	4,74	<0,001
Ураження печінки	0,14	4	<0,001
Стадія за Анн-Арборською класифікацією	0,16	4,54	<0,001
Кількість курсів ХТ	0,28	8,19	<0,001
Курсів ХТ 8 і більше	0,33	10,1	<0,001
Температура тіла, градуси	0,14	4,06	<0,001
Мокрота	0,25	7,48	<0,001
Наявність абсцесу	-0,1	2,88	<0,001
Наявність хрипів	-0,09	2,69	0,01
Наявність плевриту	-0,06	1,81	0,07
Наявність крепітації	0,09	2,53	0,01
Вологі хрипи	0,48	15,47	<0,001
Скорочення перкуторного звуку	0,11	3	<0,001
Послаблене дихання	-0,28	15,72	<0,001
Кровохаркання	0,36	10,88	<0,001
Лейкоцити, $\times 10^9/\text{л}$	-0,63	11,12	<0,001
Тромбоцити, $\times 10^9/\text{л}$	-0,4	12,33	<0,001
Мочевина, ммоль/л	0,18	5,04	<0,001
Креатинін, мкмоль/л	0,19	5,59	<0,001
АСТ, Од/л	0,26	7,69	<0,001
АЛТ, Од/л	0,22	6,32	<0,001
Глікемія, ммоль/л	0,43	13,48	<0,001
ШОЕ, мм на год	0,38	11,54	<0,001
Еритроцити, $\times 10^{12}/\text{л}$	-0,61	22,04	<0,001
Гемоглобін, г/л	-0,48	15,44	<0,001
Лімфоцити, %	-0,58	12,71	<0,001
Нейтрофіли, $\times 10^9/\text{л}$	-0,34	10,14	<0,001
Ступінь нейтропенії	0,37	11,35	<0,001
Нейтропенія 3 ст.	0,46	14,88	<0,001
CD4, %	-0,56	10,42	<0,001
CD4, Г/л	-0,49	8,07	<0,001
CD56, %	-0,86	16,37	<0,001
CD56, Г/л	-0,86	16,37	<0,001
CD4/CD8	-0,62	12,12	<0,001
В CD19, %	-0,45	6,63	<0,001
В CD19, Г/л	-0,46	7	<0,001
CD8, %	-0,18	2,82	0,01
CD8, Г/л	0,01	0,17	0,86

Закінчення табл. 1

1	2	3	4
T CD19, Г/л	-0,05	0,83	0,41
T CD19, %	0,53	9,49	<0,001
DR, Г/л	-0,04	0,59	0,56
DR, %	0,04	0,47	0,64
НСТ-тест стимульований	-0,45	6,68	<0,001
НСТ-тест спонтанний	-0,3	4,13	<0,001
Фагоцитарна активність, од	-0,41	5,95	<0,001
Фагоцитарне число, од	-0,15	1,98	0,05
Ig G, г/л	-0,34	5,18	<0,001
Ig M, г/л	0,02	0,26	0,79
Ig A, г/л	0,08	1,11	0,27

Таблиця 2 – Факторна структура показників клінічних та лабораторних досліджень, що визначали несприятливий перебіг та летальний наслідок пневмонії у хворих з порушеннями імунітету на фоні онкогематологічної патології

Компоненти/складові факторів	Факторні навантаження				
	1	2	3	4	5
ЧД, за хв.	0,242	0,028	0,078	0,170	0,8*
Пультс, за хв.	0,488	0,071	0,093	0,028	0,552*
Лейкоцити, $\times 10^9/\text{л}$	0,087	0,079	0,151	0,036	0,842*
Лімфоцити, %	0,597*	0,367	0,174	0,167	0,073
B CD19, %	0,485	0,179	0,090	0,392	0,171
B CD19, Г/л	0,772*	0,320	0,189	0,154	0,242
T CD19, %	0,216	0,334	0,078	0,534*	0,319
CD4, %	0,708*	0,062	0,255	0,418	0,270
CD4, Г/л	0,753*	0,245	0,123	0,342	0,006
CD4/CD8	0,641*	0,252	0,151	0,177	0,187
CD56, %	0,685*	0,088	0,076	0,179	0,129
CD56, Г/л	0,587*	0,098	0,388	0,033	0,126
Ig G, г/л	0,394	0,138	0,209	0,53*	0,240
Фагоцитарна активність, од	0,281	0,230	0,057	0,440	0,244
НСТ-тест спонтанний	0,202	0,653*	0,439	0,036	0,030
НСТ-тест стимульований	0,345	0,619*	0,230	0,319	0,004
Гемоглобін, г/л	0,333	0,089	0,566*	0,219	0,108
Еритроцити, $\times 10^{12}/\text{л}$	0,112	0,013	0,839*	0,098	0,182
ШОЕ, мм за год.	0,452	0,014	0,077	0,140	0,554*
Тромбоцити, $\times 10^9/\text{л}$	0,171	0,186	0,074	0,106	0,755*
Нейтрофіли, $\times 10^9/\text{л}$	0,157	0,814*	0,239	0,007	0,053
Ступінь нейтропенії	0,174	0,753*	0,009	0,071	0,068
Власні значення факторів	8,21	1,46	1,36	1,21	1,05
Факторна вага, %	39,1	6,96	6,5	5,75	4,99

Примітка: * – факторні навантаження >0,50.

Перший фактор склав 39,1% у загальній дисперсії і виявився найбільш значущим серед усіх інших. Він включав 7 показників: лімфоцити, B CD19%, CD4%, CD4 Г/л, CD4/CD8, CD56%, CD56 Г/л. Дані показники відносяться до показників, що характеризують напруженість клітинного

імунітету. Серед останніх найбільші факторні навантаження несуть показники: B CD19 та CD4 у абсолютних (%) значеннях. Фактор отримав відповідну назву «Клітинний імунітет».

Другий фактор утворили 4 показника (НСТ-тест спонтанний, НСТ-тест стимульований, ступінь

нейтропенії та кількість нейтрофілів). У загальній дисперсії він складав 6,96%. Основне факторне навантаження в цьому факторі має ступінь нейтропенії у поєднанні з характеристиками функціонального стану кисневого кілінга нейтрофілів за результатами спонтанного НСТ-тесту та стимульованого НСТ-тесту. Останні показники, в свою чергу, характеризують стан фагоцитозу. У зв'язку з цим, другий фактор було визначено як «Нейтропенія та стан фагоцитозу». В дослідженнях, що присвячені вивченню інфекційних ускладнень у хворих на фоні онкогематологічних захворювань, нейтропенія та її тривалість також визначено фактором ризику несприятливого прогнозу [12, 16].

Третій фактор, що складає 6,5% загальної дисперсії утворили показники: рівень гемоглобіну та кількість еритроцитів. Це дозволило визначити третій фактор як «Анемія». Попередніми дослідженнями також було підтверджено, що анемія є фактором ризику розвитку тяжких ІУ, в тому числі пневмонії [1].

Четвертий фактор, що складає 5,75% загальної дисперсії об'єднав у собі показники: Т CD19 та Іg G, що дозволило визначити його як «Гуморальний імунітет».

У складі п'ятого фактору з часткою загальної дисперсії у 4,99%, факторну вагу обумовлюють

показники: кількість тромбоцитів, лейкоцитів, ЧД, пульс та показник ШОЕ. Це дозволило умовно позначити його як «Симптоматика пневмонії». Отримані дані збігаються з даними інших дослідників, які доводять, що окремі симптоми пневмонії можуть визначатися як фактори, що обумовлюють летальність [13].

Загальна факторна вага визначених чинників – 63,3%; решту складають інші, не враховані у даному дослідженні фактори.

Важливо, що, найбільший вплив на виникнення несприятливого перебігу пневмонії з настанням летального наслідку у досліджуваних хворих, мали показники імунітограм. Загалом їх внесок у можливість виникнення несприятливого перебігу пневмонії становить близько 52% із визначеної загальної факторної ваги чинників, що обумовлюють тяжкість перебігу пневмонії та настання летального наслідку пневмонії у хворих на фоні онкогематологічних захворювань. Отримані результати збігаються з даними інших дослідників, які доводять провідну роль порушень імунітету у хворих на фоні онкогематологічної патології [7, 15].

Дані висновки підтверджує і аналіз виживаємості хворих на пневмонії в залежності від ступеню порушень імунітету за показниками: кількість нейтрофілів, ступінь нейтропенії та показник імунорегу-

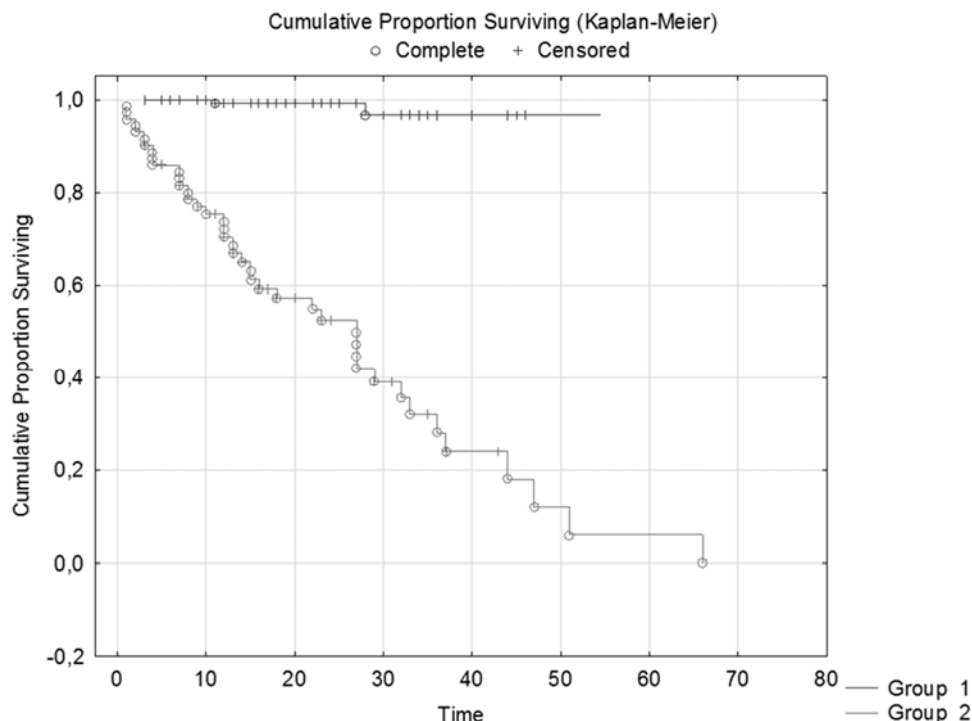


Рис. 1. Кумулятивна виживаємість хворих на пневмонії з порушеннями імунітету на фоні онкогематологічної патології в залежності від імунорегуляторного індексу ($CD4/CD8 \leq 1,09$)

Примітки: Група 1 – без дії фактору, група 2 – з дією фактору. Розбіжності між групами за лог-ранг тестом, $p < 0,001$.

ляторного індексу, який характеризує функціональну напруженість клітинного імунітету. Кумулятивна виживаємість хворих на пневмонії з порушеннями імунітету на фоні онкогематологічної патології в залежності від показника імунорегуляторного індексу ($CD4/CD8 \leq 1,09$) представлена на **рис. 1**.

Аналіз виживаємість хворих на пневмонії з порушеннями імунітету на фоні онкогематологічної патології показав, що медіана виживаємість у даної групи хворих становить 19,0 днів (95% ДІ 14,0 – 28,0)). Таким чином, ймовірність настання несприятливого наслідку пневмонії протягом одного місяця суттєво більша у хворих з показником імунорегуляторного індексу ($CD4/CD8 \leq 1,09$) (log-rank test, $p < 0,001$).

Кумулятивна виживаємість хворих на пневмонії з порушеннями імунітету на фоні онкогематологічної патології в залежності від ступеню нейтропенії представлена на **рис. 2**.

Аналіз виживаємість хворих на пневмонії на фоні онкогематологічної патології в залежності від ступеню нейтропенії показав, що ймовірність настання несприятливого наслідку пневмонії протягом одного місяця найвища у хворих з нейтропенією 3 ступеню. Медіана їх виживаємість склала 19,0 днів (95% ДІ 14,0 – 28,0)) і суттєво відрізнялася від інших груп (log-rank test, $p < 0,001$).

Виживаємість хворих з нейтропенією 2 ступеню склала 36,0 днів (95% ДІ 30,0 – 46,0)); виживає-

мість хворих з нейтропенією 1 ступеню – 46,0 днів (95% ДІ 36,0 – 76,0)). Аналіз виживаємість хворих на пневмонії з порушеннями імунітету на фоні онкогематологічної патології показав, що ймовірність настання несприятливого наслідку пневмонії протягом одного місяця найбільша у хворих з нейтропенією 3 ступеню (медіана виживаності 19,0 днів (95% ДІ 14,0 – 28,0)) і суттєво відрізняється від інших груп (log-rank test, $p < 0,001$). Важливо, що показник виживаємість вірогідно не відрізнявся ($p = 0,326$). У хворих з 1 ступенем нейтропенії від показника хворих без нейтропенії. Дослідження інших науковців також доводять залежність тяжкості ІУ від ступеню та тривалістю нейтропенії [12].

Проблема ІУ після та на фоні програмної ХТ у хворих на фоні онкогематологічної патології протягом десятиліть зберігає свою актуальність. Проблема тяжких ІУ (пневмоній, бактеріемій) представляє науковий і практичний інтерес, як у зв'язку з високою поширеністю онкогематологічних захворювань в наш час, так і життєзагрозливими станами при них, що призводить до збільшення летальності хворих. Спроби визначення прогностичних факторів, що обумовлюють виникнення і тяжкість ІУ у хворих на фоні різних форм онкогематологічної патології відомі. Створена модель прогнозу розвитку ІУ після проведення цитостатичної терапії у дітей на гострий лімфобластний лейкоз та В-неходжкінськими лімфомами з вираженою

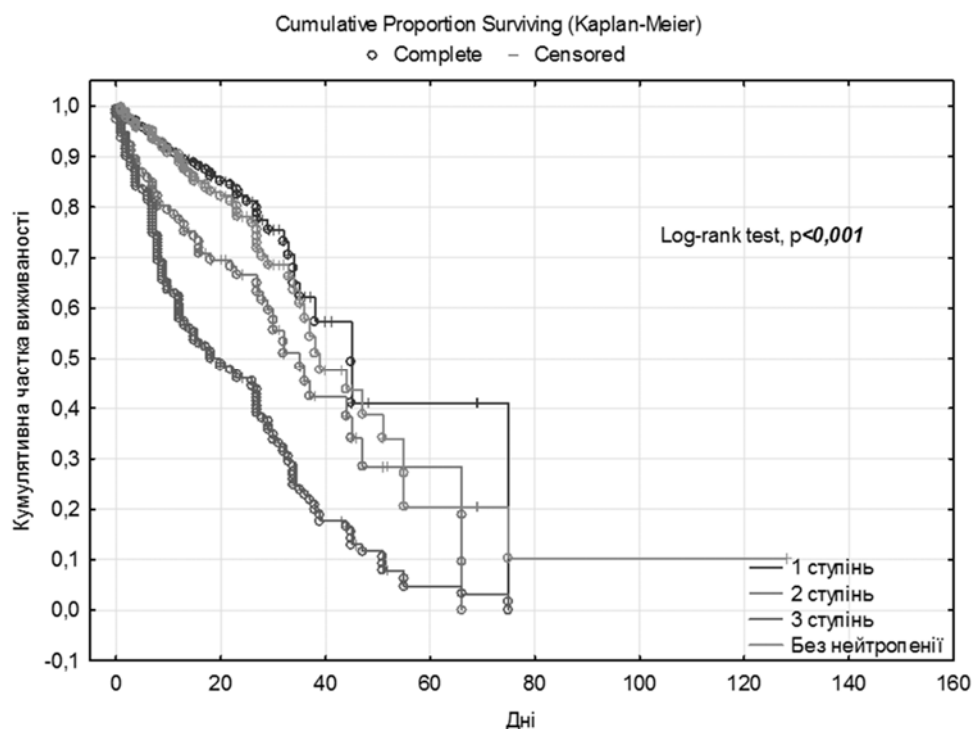


Рис. 2. Кумулятивна виживаємість хворих на пневмонії з порушеннями імунітету на фоні онкогематологічної патології в залежності від ступеню нейтропенії

нейтропенією, де найбільш інформативними визначені показники, що відображають функціональну активність нейтрофілів і їх популяцій – а також рівень IgG [9]. В проведеному дослідженні також визначені фактори імунної відповіді як предиктори тяжкості та летального наслідку пневмоній. В інших роботах показана провідна роль біохімічних показників крові, як предикторів розвитку ІУ [7]. В проведеному дослідженні на достатньому масиві даних математичними методами вперше визначені фактори, що обумовлювали тяжкість перебігу та виникнення несприятливого наслідку пневмонії у хворих на фоні онкогематологічної патології.

Висновки

1. Факторний аналіз кількісних та номінальних показників клінічних та лабораторних досліджень 811 хворих з порушеннями імунітету на фоні онкогематологічної патології виявив п'ять груп факторів, що обумовлювали тяжкість перебігу та виникнення несприятливого наслідку пневмонії і визначали факторну вагу загальної дисперсії на 63,3%.
2. На виникнення несприятливого наслідку пневмонії у хворих з порушеннями імунітету на фоні онкогематологічних захворювань впливає низка показників, згрупованих у п'ять факторів: клітинний імунітет (39,1% у загальній дисперсії); нейтропенія та стан фагоцитозу (6,96%); анемія (6,5%); гуморальний імунітет (5,75%) та клінічна симптоматика пневмонії (4,99%).
3. Пневмонія у хворих з порушеннями імунітету є відокремленою нозологічною формою. Порушення імунітету у хворих на пневмонії на фоні онкогематологічної патології мали найбільший вплив на виникнення несприятливого перебігу пневмонії: їх внесок у можливість виникнення несприятливого наслідку пневмонії становило понад 50% загальної факторної ваги.

Перспективи подальших досліджень. Перспективним є подальше дослідження можливостей лікування пневмоній у хворих з порушеннями імунітету з позицій стану імунної відповіді хворих на фоні онкогематологічної патології.

References

1. Borisova IS. [Anemia as a prognostic factor in patients with pneumonia on the background of oncohematological diseases]. *Ukrainskiy medichniy almanakh*. 2013; 6 (2): 30-2. [Ukrainian].
2. Grzhibovskiy AM. [Analysis of nominal data (independent observations)] *Ekologiya cheloveka*. 2008; 6: 58-68. [Russian].
3. Voytsekhovskiy VV, Esenina TV, Filatova EA, Makarova NV. [Infectious complications of hemoblastoses during programmed chemotherapy]. *Amurskiy meditsinskiy zhurnal*. 2016; 2 (14): 20-5. [Russian].
4. Toropova IYu, Parovichnikova EN, Klyasova GA. [Clinical monitoring of infectious complications in patients with hemoblastosis on the background of programmed chemotherapy]. *Gematologiya i transfuziologiya*. 2011; 6: 10-20. [Russian].
5. Lang TA, Sesik M. [How to describe statistics in medicine. A guide for authors, editors and reviewers. 2nd edition]. M: Prakticheskaya meditsina, 2016. 480 p. [Russian].
6. Nakaz № 128 MOZ Ukraine «Pro zatverdzhennya klinichnikh protokoliv nadannya medichnoї dopomogi za spetsial'nistyu «Pul'monologiya» vid 19.03.2007 [Community acquired and nosocomial (hospital) pneumonia in adults: etiology, pathogenesis, classification, diagnosis, antibiotic therapy (guidelines)]. K: Veles, 2007. p 105-46. [Ukrainian].
7. Yurkin AK, Shchegolev AV, Maksimov AG, Semelev VN. [Features of dynamics of cytokines and immunoglobulins in patients with malignant lymphomas]. *Vestnik rossiyskoy voenno-meditsinskoy akademii*. 2015; 1 (49): 59-62. [Russian].
8. Renke AL, Zherer AA, Shlapak IP. [Accompanying treatment of complications of chemotherapy for cancer patients]. *Meditsina neotlozhnykh sostoyaniy*. 2015; 1: 20-6. [Russian].
9. Nakaz № 647 MOZ Ukraine «Pro zatverdzhennya protokoliv nadannya medichnoї dopomogi za spetsial'nistyu «Onkologiya» vid 30.07.2010. Standarti diagnostiki ta likuvannya onkologichnikh khvorikh. Z dopovnenniyami zgidno: Nakazu MOZ Ukraine vid 30.01.2013 №72; Nakazu MOZ Ukraine vid 02.11.2015 № 709; Nakazu MOZ Ukraine vid 02.11.2015 № 711; Nakazu MOZ Ukraine vid 02.11.2015 № 710; Nakazu MOZ Ukraine vid 26.06.2014 № 433. [Ukrainian].
10. Strachunskiy LS, Kozlov SN. [«Glucocorticoid Drugs»] [digital resource] Smolenskaya Gosudarstvennaya Meditsinskaya Akademiya, Kafedra klinicheskoy farmakologii i antimikrobnoy khimioterapii. Available from: www.antibiotic.ru/rus/all/metod/gk. [Russian].
11. Dmitrieva NV, Bagirova NS, Grigor'evskaya ZV. [Febrile neuroypia in cancer patients]. *Farmateka*. 2010; 14: 68-77. [Russian].
12. Abers MS, Musher DM. Clinical prediction rules in community-acquired pneumonia: lies, damn lies and statistics. *QJM: An International Journal of Medicine*. 2014 July; 107 (7): 595–6. <https://doi.org/10.1093/qjmed/hcu096>
13. Ringdén O, Erkers T, Aschan J, Garming-Legert K, Le Blanc K, Hägglund H, Omazic B, Svenberg P, Dahllöf G, Mattsson J, Ljungman P, Remberger M. A prospective randomized toxicity study to compare reduced-intensity and myeloablative conditioning in patients with myeloid leukaemia undergoing allogeneic haematopoietic stem cell transplantation. *J Intern Med*. 2013 Aug; 274 (2): 153-62. PMID: 23432209. DOI: 10.1111/joim.12056.

14. Prachi Jain, Jeffrey Klotz, Neil Dunavin. Cellular immune profiling after sequential clofarabine and lenalidomide for high risk myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukemia. *Leukemia Research Reports*. 2015; 7: 40-4. <https://doi.org/10.1016/j.lrr.2017.04.003>.
15. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, Boeckh MJ, Ito JI, Mullen CA, Raad II, Rolston KV, Young JA, Wingard JR. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the infectious diseases society of America. *Clin Infect Dis*. 2011; 52 (4): 56. PMID: 21258094. DOI: 10.1093/cid/cir073.
16. Girmenia C, Menichetti F. Current Epidemiology and Prevention of Infectious Complications in Cancer Patients. *Eur Oncol Haematol*. 2011; 7 (4): 270-7. <http://doi.org/10.17925/EOH.2011.07.04.270>
17. Marrie TJ, Lau CY, Wheeler SL, Wong CJ, Feagan BG. Predictors of Symptom Resolution in Patients with Community-Acquired pneumonia. *Clinical Infectious Diseases*. 2000; 31: 1362-7. <https://doi.org/10.1086/317495>.
18. Mims C, Playfair J, Roitt I, Wakelin D, Williams R. *Medical microbiology*. Edinburg: Mosby, 2002. 584 p.
19. Sarai R, Eds J, Armitage O. *High Dose Cancer Therapy Pharmacology, Haematopoiesis. Stem Cells*. 1992. p 456-72.

УДК 616.24-002: 616-15-006]-06-092

**ПОКАЗАТЕЛИ КЛИНИЧЕСКИХ И ЛАБОРАТОРНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ
БОЛЬНЫХ С НАРУШЕНИЯМИ ИММУНИТЕТА НА ФОНЕ
ОНКОГЕМАТОЛОГИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ, ОПРЕДЕЛЯЮЩИМИ
НЕБЛАГОПРИЯТНОЕ ТЕЧЕНИЕ И ЛЕТАЛЬНЫЙ ИСХОД ПНЕВМОНИИ
Борисова И. С.**

Резюме. Цель исследования заключалась в определении показателей клинических и лабораторных исследований больных с нарушениями иммунитета на фоне онкогематологической патологии, определяющие неблагоприятное течение и летальный исход пневмонии.

Создана компьютерная база данных результатов исследований 811 больных с нарушениями иммунитета, которые проходили обследование или лечение по поводу различных нозологических форм онкогематологической патологии в гематологическом центре «КЗ городская многопрофильная клиническая больница № 4», г. Днепр, 2010–2015 гг. Изучались и анализировались показатели: возраст больных; форма, стадия, продолжительность основного заболевания, количество курсов ХТ; возбудители пневмонии, наличие кашля и мокроты, данные физикального обследования (сухие и влажные хрипы, перкуторные данные), время появления жалоб, температура тела, рентгенологические данные, течение пневмонии ее осложнения, ЧСС, PS; лабораторные данные: показатели общего анализа крови, с определением пула лейкоцитов и нейтрофилов, данные иммунограмм больных; сопутствующие заболевания. Показатели клинических и лабораторных методов исследования у исследуемых больных изучали независимо от фазы течения основного заболевания.

Результатами исследования с помощью факторного анализа количественных и номинальных показателей клинических и лабораторных исследований 811 больных с нарушениями иммунитета на фоне онкогематологической патологии обнаружил пять групп факторов, оговаривали тяжесть и возникновения неблагоприятного исхода пневмонии и определяли факторную вес общей дисперсии на 63,3% . На возникновение неблагоприятного исхода пневмонии у больных с нарушениями иммунитета на фоне онкогематологических заболеваний влияет ряд показателей, сгруппированных в пять факторов: клеточный иммунитет (39,1% в общей дисперсии) нейтропения и состояние фагоцитоза (6,96%); анемия (6,5%); гуморальный иммунитет (5,75%) и клиническая симптоматика пневмонии (4,99).

Ключевые слова: пневмония, клинические и лабораторные показатели, нарушения иммунитета, факторы неблагоприятного прогноза.

UDC 616.24-002: 616-15-006]-06-092

**The Indicators of Clinical and Laboratory Studies of Patients
with Impaired Immunity because of Oncohematological Pathology
Determining the Severe Course and Fatal Outcome of Pneumonia
Borisova I. S.**

Abstract. The objective of the study was to determine the indicators of clinical and laboratory studies of patients with impaired immunity because of oncohematological pathology determining the severe course and fatal outcome of pneumonia.

Materials and methods of research. The authors of research created a computer database with the results of studying 811 patients with impaired immunity. These patients were examined or treated for various nosological forms of oncohematological pathology in the hematological center «City Clinical Multiprofile Hospital No. 4»,

Dnipro, 2010–2015. The following indicators were studied and analyzed: the age of the patients; form, stage, duration of the disease; number of HT courses; pathogens, pneumonia, the presence of cough and sputum, physical examination data (dry and wet wheezing, percussion data), the time of complaints, body temperature, X-ray data, the course of pneumonia of its complications, heart rate, pulse; laboratory indicators of the blood general analysis, number of leukocytes and neutrophils, immunograms data; accompanying illnesses.

The statistical processing of the results was carried out using the methods of descriptive and analytical biostatistics (StatSoftInc., Serial No. AGAR909E415822FA) Microsoft Excel (Office Home Business 2KB4Y-6H9DB-BM47K-749PV-PG3KT). To describe the quantitative traits, the median (Me) interquartile range (25%, 75%) was used to describe the variation of the characteristics. Nonparametric variance analysis of Craskell-Wallis, correlation analysis with calculation of the Spearman rank correlation coefficients (ρ), multiple comparisons were performed with Bonferroni and the Holm corrections. We studied a set of anamnesis, clinical and laboratory signs that could, in complex mathematical analysis, act as factors that determined the poor prognosis of pneumonia in patients with impaired immunity because of oncohematological pathology. To solve the problem, factor analysis was carried out using the method of principal components using varimax rotation.

Results of the study identified five groups of factors that caused the severity of the course and the occurrence of a lethal outcome of pneumonia and determined the overall dispersion by 63.3%.

The appearance of lethal outcome of pneumonia in patients with impaired immunity because of oncohematological diseases is affected by a number of indicators grouped into five factors: cellular immunity (39.1% in the total variance); neutropenia and the state of phagocytosis (6.96%); anemia (6.5%); humoral immunity (5.75%) and clinical symptoms of pneumonia (4.99). Pneumonia in patients with impaired immunity is a separate nosological form. Disturbance of immunity in patients with pneumonia with oncohematological background had the greatest impact on the occurrence of severe course of pneumonia. The contribution of the immune response to the possibility of a lethal outcome of pneumonia was more than 50% of the total factor influence of the factors identified in the study.

Therefore, we should further study the possibilities of treating pneumonia in patients with impaired immunity from the standpoint of the state of the immune response of patients on the background of oncohematological pathology.

Keywords: pneumonia, clinical and laboratory indicators, impaired immunity, factors of poor prognosis.

Стаття надійшла 07.11.2017 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs03.01.099

УДК 616.36+616-005.1-08+616.127-004

Вакалюк І. І., Вірстюк Н. Г.

ВПЛИВ НЕАЛКОГОЛЬНОЇ ЖИРОВОЇ ХВОРОБИ ПЕЧІНКИ НА СТАН ТРОМБОЦИТАРНОГО ГЕМОСТАЗУ ТА ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ ФУНКЦІЇ У ХВОРИХ НА СТАБІЛЬНУ ІШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ

ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет», Україна

ivakal5@gmail.com

Неалкогольна жирова хвороба печінки пов'язана з атеросклерозом та ендотеліальною дисфункцією, котрі, в свою чергу, асоціюються з протромботичним станом. Метою роботи було оцінити особливості змін тромбоцитарної ланки гемостазу та ендотеліальної функції у хворих на стабільну ішемічну хворобу серця залежно від наявності та перебігу неалкогольної жирової хвороби печінки.

Об'єктом дослідження стали 300 хворих на стабільну ішемічну хворобу серця ФК II-III: 160 осіб без неалкогольної жирової хвороби печінки (I група); 140 осіб із неалкогольною жировою хворобою печінки (II група). Контрольну групу склали 20 практично здорових осіб. Проводили загально-клінічне обстеження, електрокардіографію, ехокардіографію, коронарографію, оцінку тромбоцитарної ланки гемостазу, визначення рівня sVCAM-1 у крові.

У всіх обстежених хворих на стабільну ішемічну хворобу серця виявляли вкорочення часу початку агрегації. У ІІБ групі цей показник був нижчим на 42,2% порівняно з I групою та на 27,2% – порівняно з ІІА групою ($p < 0,05$). Швидкість агрегації поступово наростала в міру прогресування неалкогольної жирової хвороби печінки. При неалкогольному стеатогепатиті цей показник перевищував його значення як у контролі на 73,6%, так і I та ІІА груп на 51,1% та 27,0% відповідно ($p < 0,05$). Відзначено збільшення кількості тромбоцитів у всіх обстежених хворих. Проте, на тлі неалкогольної жирової хвороби печінки наростання рівня тромбоцитів було більш значимим. Встановлено наявність ендотеліальної дисфункції за величиною sVCAM-1 у крові, поглиблення якої відбувалось у міру прогресування неалкогольної жирової хвороби печінки та наростання гіперагрегації.

Наявність високої агрегаційної активності тромбоцитів та ендотеліальної дисфункції у хворих на стабільну ішемічну хворобу серця, поєднану з неалкогольною жировою хворобою печінки слід розцінювати як маркер хронічної атеротромбогенності та тромбінемії, що є чинником високого серцево-судинного ризику у даної категорії хворих.

Ключові слова: тромбоцитарний гемостаз, ендотеліальна функція, неалкогольна жирова хвороба печінки, стабільна ішемічна хвороба серця.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами і темами. Робота є фрагментом комплексної науково-дослідної роботи кафедри внутрішньої медицини стоматологічного факультету імені професора М. М. Бережницького ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет» на тему: «Захворювання внутрішніх органів у сучасних умовах, за поєднаної патології та ураження органів-мішеней: особливості перебігу, діагностики та лікування», № держ. реєстрації 0115U000995.

Вступ. Неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) вважається найпоширенішим хронічним захворюванням печінки, яке перебуває у тісному взаємозв'язку з ожирінням, дисліпідемією та інсулінорезистентністю [12]. Будучи одним із компонентів метаболічного синдрому, НАЖХП пов'язана з атеросклерозом та ендотеліальною дисфункцією, котрі, в свою чергу, асоціюються з протромботичним станом [10, 16]. Такий взаємозв'язок пояснюється тим, що печінка відіграє безпосередню роль у гемостазі, оскільки більшість коагуляційних факторів, антикоагулянтні білки та компоненти фібринолітичної системи синтезуються печінковими паренхіматозними клітинами [14]. У сукупності, це обумовлює формування високого серцево-судинного ризику за умов прогресування хронічного захворювання печінки, а також збільшення ризику розвитку тромбозів [15].

У свою чергу, стабільна ішемічна хвороба серця (ІХС) також асоціюється з активацією системи зсідання крові [4, 5]. Зокрема, у проспективному дослідженні NPHS (Northwick Park Heart Study, 1993) з вивчення ролі коагуляційних факторів у розвитку атеросклерозу та таких його ускладнень, як інсульт і інфаркт міокарда, було встановлено, що впродовж п'яти років спостереження рівень фібриногену тісно та незалежно пов'язаний зі

смертністю від серцево-судинних захворювань, серед яких найчастішою була саме ІХС [13, 18]. Більше того, встановлено, що характерна для ІХС, дисліпідемія асоціюється зі станом гіперкоагуляції та системного запалення [8, 12]. Згідно з літературними даними, підвищений рівень ліпопротеїдів низької щільності сприяє утворенню тромбіну, шляхом гіперсекреції тромбоксану A_2 із підвищенням агрегаційної активності тромбоцитів [15]. У свою чергу, активація тромбоцитів пов'язана з ендотеліальною дисфункцією та в подальшому – з ремоделюванням судинної стінки [2]. Зокрема, збільшення рівня молекул адгезії сприяє проникненню лейкоцитів у судинну стінку та накопиченню в ній ліпідів, що відображає ступінь пошкодження ендотеліальних клітин і порушення мікроциркуляції в тканинах [9, 17]. Це викликає розвиток ендотеліальної дисфункції, яка вважається одним із чинників розвитку ІХС. З іншого боку, порушення регіонарного кровообігу внаслідок ішемії чи венозного застою теж призводить до дисфункції ендотелію [2, 15].

Таким чином, порушення в системі гемостазу та дисфункція ендотелію посідають провідне місце в патогенезі утворення тромбів. Проте, недостатньо вивченим залишається вплив НАЖХП на стан тромбоцитарного гемостазу та ендотелію в умовах коморбідності з ІХС.

Мета дослідження – оцінити особливості змін тромбоцитарної ланки гемостазу та ендотеліальної функції у хворих на стабільну ІХС залежно від наявності та перебігу НАЖХП.

Матеріал і методи дослідження. Об'єктом дослідження стали 300 хворих (середній вік $54,2 \pm 5,7$ років) на стабільну ІХС ФК II-III, які перенесли гострий коронарний синдром більше 3 місяців тому. За даними детального клініко-діагностичного обстеження хворі були розподілені за наявністю НАЖХП. Зокрема, серед них було виділено 160 осіб без НАЖХП (I група) та 140 осіб із НАЖХП (II група). Серед хворих на НАЖХП у 89 пацієнтів виявляли неалкогольний жировий гепатоз (НАЖГ); у 51 пацієнта – неалкогольний стеатогепатит (НАСГ). Контрольну групу склали 20 практично здорових осіб.

Діагноз стабільної ІХС був верифікований за даними електрокардіографії, результатами коронарографії та наявності в анамнезі перенесеного інфаркту міокарда відповідно до уніфікованого клінічного протоколу «Стабільна ішемічна хвороба серця» (Наказ МОЗ України № 152 від 02.03.2016 року) [7]. Діагноз НАЖХП встановлювали відповідно до уніфікованого клінічного протоколу «Неалкогольний стеатогепатит» (Наказ МОЗ України № 826 від 06.11.2014 року) [6]. Адаптованої клінічної постанови «Неалкогольна жирова хвороба печінки»

[1], згідно з рекомендаціями Європейської асоціації з вивчення печінки (EASL), Європейської асоціації з вивчення діабету (EASD), Європейської асоціації з вивчення ожиріння (EASO) [11].

Усім хворим проводили загальноклінічне обстеження (аналіз скарг, анамнезу хвороби, анамнезу життя, об'єктивного статусу), електрокардіографію, ехокардіографію, коронарографію, ультразвукове дослідження печінки, оцінку функціонального стану печінки, тромбоцитарної ланки гемостазу, визначення рівня судинних розчинних молекул адгезії (sVCAM-1) у крові.

Тромбоцитарний гемостаз оцінювали за показниками агрегаційної активності тромбоцитів (ступінь агрегації, швидкість агрегації, час агрегації, кількість тромбоцитів, фактор Віллебрандта) за допомогою агрегометра AP 2110 «Солар» (Білорусія) з використанням аденозиндифосфату 2,5 мкмоль/л за загальноновизнаною методикою [3].

Величину sVCAM-1 у крові визначали методом імуноферментного аналізу на імуноферментному аналізаторі PR 2100 (SANOFI DIAGNOSTIC PASTEUR, France) методом ELISA (фірми «Diacclone», Франція).

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

Статистичну обробку отриманих результатів проводили за допомогою програмного забезпечення – табличного процесора «Microsoft Excel» та пакета прикладних програм «Statistica» v. 10.0 StatSoft, USA. Оцінку вірогідності розходження середніх величин проводили за допомогою парного t-критерію Ст'юдента. Середні величини подані у вигляді ($M \pm m$), де M – середнє значення показника, m – стандартна похибка середнього. Результати вважали статистично достовірними при значенні $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення.

Аналіз показників агрегаційної активності тромбоцитів виявив порушення процесу дезагрегації у вигляді зменшення часу початку агрегації, збільшення ступеня та швидкості агрегації в різній мірі залежно від наявності та перебігу НАЖХП (табл. 1). Зокрема, вкорочення часу початку агрегації спостерігали у всіх обстежених хворих на стабільну ІХС. Проте, якщо у хворих I групи час агрегації був вкорочений порівняно з контролем на 14,1%, то у пацієнтів IIA та IIB груп – на 31,7% та 50,3% відповідно ($p < 0,05$). Більше того, у хворих IIB групи цей показник був нижчим на 42,2%

Таблиця 1 – Показники тромбоцитарної ланки гемостазу та ендотеліальної функції у хворих на стабільну ІХС залежно від перебігу НАЖХП, (М ± m)

Показник, одиниці виміру		Контрольна група (n = 20)	I група (n = 160)	II група (n = 140)	
				хворі на НАЖГ (n = 89)	хворі на НАСГ (n = 51)
АДФ- індукована агрегація тромбоцитів	Час агрегації, сек	15,70 ± 1,84	13,49 ± 1,83 *	10,72 ± 0,73 *§	7,80 ± 0,24 *§¶
	Швидкість агрегації, %/сек	14,13 ± 0,30	16,23 ± 0,42 *	19,31 ± 0,38 *§	24,53 ± 0,36 *§¶
	Ступінь агрегації, %	21,08 ± 0,68	24,26 ± 0,34 *	28,89 ± 0,58 *§	35,84 ± 0,81 *§¶
	Кількість тромбоцитів, тис/мкл	268,25 ± 10,56	305,81 ± 12,61 *	359,94 ± 14,35 *§	442,73 ± 17,72 *§¶
	Фактор Віллебрандта, %	189,26 ± 7,19	218,89 ± 11,28 *	259,49 ± 10,57 *§	324,27 ± 12,37 *§¶
sVCAM-1, нг/мл		579,82 ± 15,45	665,53 ± 17,38 *	784,03 ± 16,32 *§	978,12 ± 19,26 *§¶

Примітки: * – достовірність різниці порівняно з контрольною групою ($p < 0,05$); § – достовірність різниці порівняно з хворими I групи ($p < 0,05$); ¶ – достовірність різниці порівняно з хворими на НАЖГ ($p < 0,05$).

порівняно з його значення в I групі та на 27,2% – порівняно з IIA групою ($p < 0,05$) відповідно.

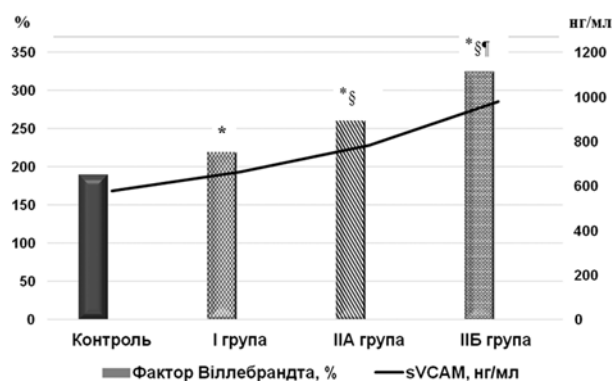
У свою чергу, швидкість агрегації поступово наростала в міру прогресування НАЖХП. Зокрема, у хворих з НАЖГ IIA групи швидкість агрегації була більшою на 36,7% порівняно з контролем та на 18,9% – порівняно з I групою ($p < 0,05$). При НАСГ цей показник достовірно перевищував його значення як у осіб контрольної групи на 73,6%, так і I та IIA груп на 51,1% та 27,0% відповідно ($p < 0,05$). При цьому, ступінь агрегації вірогідно наростав, досягнувши найвищого значення в IIB групі. Зокрема, у хворих IIA групи ступінь агрегації був вищим на 37,0% порівняно з контролем та на 19,1% – порівняно з I групою ($p < 0,05$). У свою чергу, в IIB групі величина ступеня агрегації була більшою на 70,0% порівняно з контролем, на 47,7% – порівняно з хворими I групи та на 24,1% – порівняно з IIA групою ($p < 0,05$) відповідно.

Відзначено збільшення кількості тромбоцитів у всіх обстежених хворих із постінфарктним кардіосклерозом. Проте, на тлі НАЖХП наростання рівня тромбоцитів було більш значимим. Зокрема, якщо у хворих I групи кількість тромбоцитів була на 14,0% вищою рівня контролю, то у хворих IIA та IIB груп цей показник перевищував його значення у контрольній групі на 34,2% та 65,0% ($p < 0,05$) відповідно. При цьому у хворих IIB групи рівень тромбоцитів був більшим на 44,8% порівняно з I групою та на 23,0% – порівняно з IIA групою ($p < 0,05$). Збільшення кількості тромбоцитів в умовах формування НАЖХП обумовило характерне наростання рівня фактора Віллебрандта. Зокрема, у хворих I групи цей показник був на 15,7% вищим порівняно з контролем; при НАЖГ – на 18,5% перевищував його величину в I групі; при НАСГ – був більшим на 48,1% порівняно з хворими I групи та на 24,9% порівняно з IIA групою ($p < 0,05$) відповідно. У сукупності, описані зміни тромбоцитарного гемостазу

свідчать про формування стану гіперагрегації тромбоцитів на тлі НАЖХП у хворих на стабільну ІХС.

Встановлено наявність ендотеліальної дисфункції за величиною sVCAM-1 у крові, поглиблення якої відбувалось у міру прогресування НАЖХП та наростання гіперагрегації (рис. 1). Зокрема, якщо у хворих I групи рівень sVCAM-1 був на 14,7% вищим за їхнє значення у контролі, то в IIA групі хворих цей показник достовірно перевищував як його рівень у контрольній групі на 35,2%, так і в I групі – на 17,8% ($p < 0,05$) відповідно. У хворих IIB групи величина sVCAM-1 була найвищою, складаючи при цьому (978,12 ± 19,26) нг/мл, що було на 46,9% більшим порівняно з хворими I групи та на 24,7% – порівняно з IIA групою ($p < 0,05$).

Встановлено наявність прямих кореляційних взаємозв'язків між рівнем фактора Віллебрандта та sVCAM-1 у крові, сила яких, залежала від

**Рис. 1.** Динаміка величини фактора Віллебрандта та sVCAM-1 у крові залежно від наявності та прогресування НАЖХП

Примітки: * – достовірність різниці порівняно з контролем ($p < 0,05$); § – достовірність різниці порівняно з хворими I групи ($p < 0,05$); ¶ – достовірність різниці порівняно з хворими на НАЖГ ($p < 0,05$).

наявності та варіанту перебігу НАЖХП у хворих на стабільну ІХС: при відсутності НАЖХП – ($r = 0,4380$; $p = 0,0001$); при НАЖГ – ($r = 0,4970$; $p = 0,0002$); при НАСГ – ($r = 0,5319$; $p = 0,0001$).

Отримані нами дані підтверджуються результатами інших наукових досліджень. Зокрема, у дослідженні Tataru M. C. і співавторів було встановлено, що дилатація лівих камер серця та перенавантаження їх об'ємом, а також дистрофічні зміни ендокарда внаслідок його фіброзу у хворих на ІХС призводять до пошкодження ендокардіальної поверхні. Це, в свою чергу, обумовлює виникнення ендотеліальної дисфункції, яка разом зі сповільненням кровотоку збільшує продукцію тромбіну й активує тромбоутворення, адгезію та агрегацію тромбоцитів [4].

Окрім цього, відомо, що на гемостаз суттєво впливає субендотелій, котрий містить колаген, а також кількість та активність клітин гладеньких м'язів, які його продукують. У разі загибелі ендотеліальних клітин, що має місце у хворих на ІХС, оголюється субендотелій, внаслідок чого відбувається активація системи згортання крові. Цей процес реалізується за участі великомолекулярних глікопротеїнів, насамперед фактора Віллебранда та фібриногену [12]. Цим пояснюються отримані нами результати обстеження хворих на стабільну ІХС, поєднану з НАЖХП, а саме тісна кореляція між маркером ендотеліальної дисфункції sVCAM-1 та фактором Віллебранда.

Більше того, відомо, що НАЖХП, будучи одним із компонентів метаболічного синдрому, асоціюється з дисбалансом між чинниками згортання крові та фібринолізу, підвищеною здатністю тромбоцитів до агрегації, ендотеліальною дисфункцією та хронічним запаленням низького ступеня активності

[10, 15]. Ці дані тісно переплітаються із отриманими нами результатами. Адже, порушення тромбоцитарного гемостазу у бік посилення агрегації тромбоцитів і формування ендотеліальної дисфункції, що в сукупності слугують передумовою тромботичного стану на тлі прогресування НАЖХП, мали місце у обстежених нами хворих на стабільну ІХС.

Висновки

1. Для хворих на стабільну ішемічну хворобу серця характерним є порушення тромбоцитарної ланки гемостазу, що виявляється у посиленні агрегації тромбоцитів та збільшенні величини фактора Віллебранда на тлі прогресування неалкогольної жирової хвороби печінки.
2. Наявність високої агрегаційної активності тромбоцитів та ендотеліальної дисфункції у хворих на стабільну ішемічну хворобу серця, поєднану з неалкогольною жировою хворобою печінки слід розцінювати як маркер хронічної атеротромбогенності та тромбінемії, що є чинником високого серцево-судинного ризику у даній категорії хворих.
3. Виявлені прямі кореляції між рівнем фактора Віллебранда та sVCAM-1 у крові вказує на взаємозв'язок між порушенням тромбоцитарного гемостазу та ендотеліальної функції у хворих на стабільну ішемічну хворобу серця, що збільшується за наявності неалкогольної жирової хвороби печінки та в сукупності сприяє формуванню тромботичних станів і, відповідно, прогресуванню такої коморбідної патології.

Перспективи подальших досліджень. Подальші дослідження необхідно спрямувати на розробку нових диференційованих підходів до антитромботичного лікування хворих на стабільну ішемічну хворобу серця із врахуванням ступеня пошкодження печінки на тлі неалкогольної жирової хвороби печінки.

References

1. Kharchenko NV, Lishchyshyna OM, Anokhina HA, et al. *Adaptovana klinichna nastanova, zasnovana na dokazakh «Nealkoholna zhyrova khvoroba pechinky»* [Internet]. 2014 [cited 2017 Nov 26]. Available from: http://www.moz.gov.ua/docfiles/dod_akn_dn_20140616_2.pdf. [Ukrainian].
2. Vozna Khl, Moskalyuk VD, Sorokhan VD. Endoteliy: funktsional'ni vlastyvoli ta yoho dysfunktsiya (ohlyad literatury z materialamy vlasnykh doslidzhen'). *Klinichna ta eksperymental'na patolohiya*. 2015; 1 (51): 209-14. [Ukrainian].
3. Detektorskaja LN, Zolotnickaja RP. *Laboratornye issledovaniya v klinike*. Moskva; 1987. 368 s. [Russian].
4. Kovaleva ON, Ambrosova TN. *Patogeneza i lechenie trombocitarnykh narushenij v kardiologii*. Har'kov; 2013. 80 s. [Russian].
5. Tashchuk VK, Ilashchuk TO, Shylov MV. Statevi ta vikovi osoblyvosti hemostaziolohichnoyi lanky hostrykh form ishemichnoyi khvoroby sertsya. *Halyts'kyi likars'kyi visnyk*. 2010; 17 (3): 107-9. [Ukrainian]
6. Khobzey MK, Kharchenko NV, Lishchyshyna OM, et al. Unifikovanyy klinichnyy protokol «Nealkohol'nyy steatohepatyt». *Nakaz MOZ Ukrainy № 826 vid 06.11.2014*. Available from: http://moz.gov.ua/docfiles/dn_20141106_0826_dod_ukp_nsg.pdf. [Ukrainian].
7. Kravchenko VV, Sokolov MYu, Talayeva TV. Unifikovanyy klinichnyy protokol «Stabil'na ishemichna khvoroba sertsya». *Nakaz MOZ Ukrainy № 152 vid 02.03.2016*. Available from: http://www.moz.gov.ua/docfiles/dn_20150716_1dod.pdf. [Ukrainian].
8. Anstee QM, Targher G, Day CP. Progression of NAFLD to diabetes mellitus, cardiovascular disease or cirrhosis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2013; 10: 330-44. PMID: 23507799. DOI: 10.1038/nrgastro.2013.41.

9. Syed SS, Balluz RS, Kabagambe EK, Meyer WiA III, Lukas S, Wilson CM, Kapogiannis BG, Nachman ShA, Sleasman JW. Assessment of biomarkers of cardiovascular risk among HIV type 1-infected adolescents: role of soluble vascular cell adhesion molecule as an early indicator of endothelial inflammation. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2013; 29 (3): 493-500. PMID: 23062187. PMCID: PMC3581064. <https://doi.org/10.1089/aid.2012.0086>.
10. Barrera F, George J. Prothrombotic Factors and Nonalcoholic Fatty Liver Disease: An Additional Link to Cardiovascular Risk? *Hepatology*. 2014; 59 (1): 16-8. PMID: 23787943. DOI 10.1002/hep.26588.
11. EASL–EASD–EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2016; 64 (6): 1388-402. PMID: 27062661. DOI: 10.1016/j.jhep.2015.11.004.
12. Francque SM, Graaff VD, Kwanten WJ. Non-alcoholic fatty liver disease and cardiovascular risk: Pathophysiological mechanisms and implications. *J of Hepatol*. 2016; 65: 425-43. PMID: 27091791. DOI: 10.1016/j.jhep.2016.04.005.
13. Friberg L, Rosenqvist M, Lip G. Net clinical benefit of warfarin in patients with atrial fibrillation: a report from the Swedish Atrial Fibrillation Cohort Study. *Circulation*. 2012; 125: 2298-307. PMID: 22514252. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.055079.
14. Potze W, Siddiqui MS, Boyett SL, Adelmeijer J, Daita K, Sanyal AJ, Lisman T. Preserved hemostatic status in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2016; 65 (5): 980-7. PMID: 27302378. DOI: 10.1016/j.jhep.2016.06.001.
15. Tripodi A, Fracanzani AL, Primignani M, Chantarangkul V, Clerici M, Mannucci PM, Peyvandi F, Bertelli C, Valenti L, Fargion S. Procoagulant imbalance in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2014; 61 (1): 148-54. PMID: 24657400. DOI: 10.1016/j.jhep.2014.03.013.
16. Verrijken FS, Francque S, Mertens I, Prawitt J, Caron S, Hubens G, Van Marck E, Staels B, Michielsen P, Van Gaal L. Prothrombotic factors in histologically proven NAFLD and NASH. *J of Hepatol*. 2014; 59: 121-9. PMID: 24375485. DOI: 10.1002/hep.26510.
17. Lefere S, Van de Velde F, Devisscher L, Bekaert M, Raevens S, Verhelst X, Van Nieuwenhove Y, Praet M, et al. Serum vascular cell adhesion molecule-1 predicts significant liver fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease. *Int J Obes*. 2017; 41 (8): 1207-13. PMID: 28461687. DOI: 10.1038/ijo.2017.102.
18. Hansen ML, Jepsen RM, Olesen JB, Ruwald MH, Karasoy D, Gislason GH, Hansen J, Køber L, Husted S, Torp-Pedersen C. Thromboembolic risk in 16 274 atrial fibrillation patients undergoing direct current cardioversion with and without oral anticoagulant therapy. *Eur J EHRA*. 2015; 17: 18-23. PMID: 25231909. DOI: 10.1093/europace/euu189.

УДК 616.36+616-005.1-08+616.127-004

ВЛИЯНИЕ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ НА СОСТОЯНИЕ ТРОМБОЦИТАРНОГО ГЕМОСТАЗА И ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ФУНКЦИИ У БОЛЬНЫХ СО СТАБИЛЬНОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

Вакалюк И. И., Вирстюк Н. Г.

Резюме. Неалкогольная жировая болезнь печени связана с атеросклерозом и эндотелиальной дисфункцией, которые, в свою очередь, ассоциируются с протромботическим состоянием.

Целью работы было оценить особенности изменений тромбоцитарного гемостаза и эндотелиальной функции у больных со стабильной ишемической болезнью сердца независимо от наличия и течения НАЖБП.

Объектом исследования стали 300 больных со стабильной ишемической болезнью сердца ФК II-III: 160 больных без неалкогольной жировой болезни печени (I группа); 140 больных с неалкогольной жировой болезнью печени (II группа). Контрольную группу составили 20 практически здоровых лиц. Проводили общее клиническое обследование, электрокардиографию, эхокардиографию, коронарографию, оценку тромбоцитарного гемостаза, определение уровня sVCAM-1 в крови.

У всех обследованных больных со стабильной ишемической болезнью сердца определяли укорачивание времени начала агрегации. Во IIB группе этот показатель был ниже на 42,2% в сравнении с I группой и на 27,2% – в сравнении с IIA группой ($p < 0,05$). Скорость агрегации постепенно нарастала по мере прогрессирования неалкогольной жировой болезни печени. При неалкогольном стеатогепатите этот показатель превышал его значение как в контроле на 73,6%, так и в I и IIA группах на 51,1% и 27,0% соответственно ($p < 0,05$). Отмечено увеличение количества тромбоцитов у всех обследованных больных. Однако, на фоне неалкогольной жировой болезни печени нарастание уровня тромбоцитов было более значимым. Установлено наличие эндотелиальной дисфункции по величине sVCAM-1 в крови, углубления которой происходило по мере прогрессирования неалкогольной жировой болезни печени и нарастанию гиперагрегации.

Наличие высокой агрегационной активности тромбоцитов и эндотелиальной дисфункции у больных со стабильной ишемической болезнью сердца, совмещенной с неалкогольной жировой болезнью печени следует расценивать как маркер хронической атеротромбогенности и тромбинемии, что является фактором высокого сердечно-сосудистого риска у данной категории больных.

Ключевые слова: тромбоцитарный гемостаз, эндотелиальная функция, неалкогольная жировая болезнь печени, стабильная ишемическая болезнь сердца.

UDC 616.36+616-005.1-08+616.127-004

**The Influence of Nonalcoholic Fatty Liver Disease
on the Platelet Hemostasis and Endothelial Function State
in Patients with Stable Coronary Heart Disease**

Vakalyuk I. I., Virstyuk N. G.

Abstract. Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) is associated with atherosclerosis and endothelial dysfunction, which, in turn, are associated with the prothrombotic state.

The purpose of the study was to evaluate the peculiarities of changes in the platelet hemostasis and endothelial function in patients with stable coronary heart disease (CHD), depending on the presence and course of NAFLD.

Material and methods. We examined 300 patients with stable CHD II-III classes: 160 patients without NAFLD (Group I); 140 patients with NAFLD (Group II). The control group consisted of 20 practically healthy people. All patients underwent general-clinical examination, electrocardiography, echocardiography, coronary angiography, evaluation of thrombocyte hemostasis and determination of plasma sVCAM-1 level were conducted.

Results. Shortened time to start aggregation was revealed in all examined patients with stable CHD. In Group IIB this parameter was lower by 42.2% vs. Group I and by 27.2% vs. Group IIA ($p < 0.05$). The speed of aggregation gradually increased as NAFLD progressed. In the case of non-alcoholic steatohepatitis this indicator exceeded its value in the control group by 73.6%, and in Group I and Group IIA by 51.1% and 27.0% respectively ($p < 0.05$). An increase of platelets levels was revealed in all examined patients. However, on the background of NAFLD, an increase in platelet levels was more significant. It was established that the endothelial dysfunction by the plasma sVCAM-1 levels deepens with NAFLD progression and increased hyperaggregation.

Conclusion. The presence of high platelets aggregation activity and endothelial dysfunction in patients with stable CHD combined with NAFLD should be considered as a marker of chronic atherothrombogenicity and thrombinemia, which is a factor of high cardiovascular risk in this category of patients.

Keywords: platelet hemostasis, endothelial function, nonalcoholic fatty liver disease, stable coronary heart disease.

Стаття надійшла 27.11.2017 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs03.01.105

УДК 616.366-003.7-089.819

Боек В. А.

ХІРУРГІЧНЕ ЛІКУВАННЯ ПРИ СИНДРОМІ МІРІЗЗІ

Комунальний заклад охорони здоров'я «Обласна клінічна лікарня – центр екстреної медичної допомоги та медицини катастроф», Харків, Україна

valery_vals@ukr.net

Серед етіологічних факторів розвитку ускладнень жовчнокам'яної хвороби особливого значення набуває синдром Міріззі. При хірургічному лікуванні пацієнтів з синдромом Міріззі використовуються мініінвазивні та відкриті оперативні втручання. В сучасних умовах розвитку мініінвазивних хірургічних технологій актуальною є проблема розширення застосування таких втручань при синдромі Міріззі для зниження травматичності та покращення результатів оперативного лікування.

Метою дослідження стала розробка та впровадження тактики застосування мініінвазивних хірургічних втручань при синдромі Міріззі.

В приведеному дослідженні представлені результати лікування 51 хворого з синдромом Міріззі. Серед цих пацієнтів механічна жовтяниця була у 43 (84,3%), гострий холангіт – у 35 (68,6%) хворих. Значна кількість хворих госпіталізована в строки більш 7 днів від початку клінічних проявів ураження жовчовивідної системи – 29 (56,9%) пацієнтів. Тривалість механічної жовтяниці становила від 1 до 31 доби (в середньому – $14,5 \pm 1,4$ діб).

В доопераційному періоді синдром Міріззі діагностований у 27 (52,9%) пацієнтів. При наявності механічної жовтяниці та гнійного холангіту хірургічне лікування проведено в декілька етапів. Однеетапно проліковано 10 пацієнтів, в два етапи – 35 пацієнтів, в три етапи – 6 хворих. Запропоновані заходи для більш широкого застосування мініінвазивних втручань при синдромі Міріззі, що дозволили зменшити травматичність хірургічного лікування.

Ключові слова: жовчно-кам'яна хвороба, механічна жовтяниця, холангіт, синдром Міріззі.

Вступ. Серед етіологічних факторів розвитку ускладнень жовчнокам'яної хвороби особливого значення набуває синдром Міріззі. При синдромі Міріззі стеноз гепатікохоледоку виникає внаслідок його механічного здавлення та запальних процесів, викликаних наявністю конкрементів в шийці та в протоці жовчного міхура. При цьому можуть виникати біліобіліарні фістули внаслідок деструкції стінки жовчної протоки [1, 2].

При хірургічному лікуванні пацієнтів з синдромом Міріззі використовуються мініінвазивні та відкриті оперативні втручання. Варіант хірургічного лікування залежить від типу синдрому Міріззі. При I типі операцією вибору являється лапароскопічна холецистектомія з дренуванням холедоку, або без нього [3, 4]. Однак, внаслідок значних технічних труднощів і анатомічних особливостей при синдромі Міріззі, ведуча роль все ж таки віддається відкритим хірургічним втручанням [5, 6]. При II типі синдрому Міріззі основні види оперативного лікування – холецистектомія з пластикою загальної жовчної протоки стінкою жовчного міхура на дренажі, або гепатікоєюноанастомоз [7]. Серед основних хірургічних прийомів при синдромі Міріззі III–IV типів перевага надається накладанню гепатікоєюноанастомозу. В сучасних умовах розвитку мініінвазивних хірургічних технологій актуальною є проблема розширення застосування таких втручань при синдромі Міріззі для зниження травматичності та покращення результатів оперативного лікування.

Мета дослідження. Розробка та впровадження тактики застосування мініінвазивних хірургічних втручань при синдромі Міріззі.

Матеріали та методи дослідження. В приведеному дослідженні представлені результати лікування 51 хворого з синдромом Міріззі. Серед цих хворих механічна жовтяниця була у 43 (84,3%), гострий холангіт – у 35 (68,6%) пацієнтів. Пацієнти за статтю розподілялись наступним чином: чоловіків було 18 (35,3%), жінок – 33 (64,7%). Середній вік хворих, що увійшли до проведеного дослідження становив 61,2 років (серед чоловіків – 58,7 років; серед жінок – 63,1 років). Найбільша кількість хворих була у віці від 51 до 60 років – 14 (27,3%).

Значна кількість пацієнтів мали супутню патологію. Основною супутньою патологією серед хворих з синдромом Міріззі була ішемічна хвороба серця (29 випадків – 56,9%) в комбінації з іншими захворюваннями. Гіпертонічна хвороба виявлена у 19 (37,3%) пацієнтів, цукровий діабет (в переважній більшості, II типу) у 6 (11,8%), дисциркуляторна енцефалопатія внаслідок неврологічних

захворювань – у 4 (7,8%), хронічні захворювання респіраторної системи – у 3 (5,9%), миготлива аритмія – у 4 (7,8%). Взагалі, 2 і більше супутніх захворювань виявлено у 20 хворих (39,2%).

Як свідчать наведені дані, значна кількість хворих з синдромом Міріззі була похилого віку та зі значною супутньою патологією, що підвищувало ризик оперативного лікування. Для визначення ризику проведення хірургічного втручання використовувалась шкала американської асоціації анестезіологів (ASA). При первинному огляді анестезіологом перед першим хірургічним втручанням ASA I ст. встановлена у 5 (9,8%), ASA II ст. – у 16 (31,4%), ASA III ст. – у 19 (37,3%), ASA IV ст. – у 11 хворих (21,6%). Значний вплив на тяжкість хворих та перебіг захворювання мали показники тривалості наявності патології жовчовивідної системи і розвитку жовтяниці та клінічних ознак холангіту.

Переважає більшість пацієнтів мала тривалий стаж наявності жовчно-кам'яної хвороби, а у тих, у кого конкременти в жовчному міхурі виявлені вперше, анамнестично виявлені «печінкові» скарги. Гнійний холангіт виник у хворих, що госпіталізовані в пізні строки від початку жовчної колики. Значна кількість хворих госпіталізована в строки більш 7 днів від початку клінічних проявів ураження жовчовивідної системи – 29 (56,9%) пацієнтів. Тривалість жовтяниці становила від 1 до 31 доби (в середньому – $14,5 \pm 1,4$ діб). Ці хворі або несвоєчасно звертались за медичною допомогою, або їм проведено консервативне лікування в закладах охорони здоров'я I-II рівнів, після чого пацієнти для подальшого обстеження, виявлення причини і виду ураження біліарних проток та для лікування направлялись в КЗОЗ «Обласна клінічна лікарня – центр екстреної медичної допомоги та медицини катастроф» м. Харкова.

Усі досліді проводили у відповідності до Конвенції Ради Європи «Про захист прав людини і людської гідності в зв'язку з застосуванням досягнень біології та медицини: Конвенція про права людини та біомедицину (ETS № 164)» від 04.04.1997 р і Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації (2008 р.). Кожен пацієнт підписував інформовану згоду на участь у дослідженні.

Для вирішення поставлених задач використані клінічні, біохімічні, бактеріологічні, інструментальні та статистичні методи дослідження.

Результати дослідження та їх обговорення.

В доопераційному періоді синдром Міріззі діагностований у 27 (52,9%) пацієнтів за допомогою ультразвукового дослідження та ендоскопічної ретроградної холангіопанкреатографії (ЕРХПГ). У всіх інших хворих діагноз «синдром Міріззі» встановлений інтраопераційно.

При хірургічному лікуванні пацієнтів з синдромом Міріззі застосовані ендоскопічні трансдуоденальні, лапароскопічні та «відкриті» оперативні втручання. При наявності механічної жовтяниці та гнійного холангіту хірургічне лікування проведено в декілька етапів. Одноетапно проліковано 10 пацієнтів, в два етапи – 35 пацієнтів, в три етапи – 6 хворих.

Усього 51 пацієнту з синдромом Міріззі виконано 71 втручання: ендоскопічна папілосфінктеротомія (ЕПСТ) – 41 (в тому числі 10 літотріпсій та літоекстракцій); лапароскопічна холецистектомія – 17 (в тому числі, з дренуванням гепатікохоледоуху – 6, пластиком гепатікохоледоуху на дренажі – 5); 32 – відкриті хірургічні втручання з холецистектомією та пластиком дефекту гепатікохоледоуха на дренажі в 13 випадках, та накладанням біліодегистивного анастомозу у 6 пацієнтів.

Як свідчать наведені дані, тільки у 19,6% пацієнтів з синдромом Міріззі вдалось виконати ЕПСТ з літотріпсією і літоекстракцією, з них тільки у 6 досягнуто повне видалення конкрементів із загальної жовчної протоки. У інших пацієнтів камені з гепатікохоледоуху видалені при наступних етапах хірургічного лікування. При неможливості трансдуоденального ендоскопічного видалення конкрементів із загальної жовчної протоки в 15 випадках вдалось завести стент проксимальніше місця перешкоди витоку жовчі для усунення жовтяниці і підготовки до подальшого оперативного втручання.

Формування синдрому Міріззі викликав найбільші технічні складнощі при виконанні хірургічних втручань. Саме синдром Міріззі викликав велику частоту необхідності проведення конверсій при лапароскопічних втручаннях або первинне виконання «відкритих» операцій, які пов'язані з більшою травматичністю та, відповідно, гіршим перебігом післяопераційного періоду.

Для зменшення травматичності хірургічного втручання запропонована наступна методика лікування хворих на холангіт на фоні жовчокам'яної хвороби та синдрому Міріззі. Хірургічне втручання починається з лапароскопічного методу. Проводиться роз'єднання зрощень, ревізія гепатодуоденальної зони, жовчний міхур мобілізується від дна з ідентифікацією міхурової артерії та її кліпуванням та пересіченням. Після цього жовчний міхур видаляється та через дефект холелоху видаляються конкременти гепатікохоледоуху. Дефект стінки гепатікохоледоуху закривається заплаткою з кукси міхурового протоку або з стінки жовчного міхура та виконується дренування гепатікохоледоуху через його стінку або ендоскопічно трансдуоденально з виведенням дренажу зовні через дефект стінки загальної жовчної протоки. При ендоскопічному

еталі проведення втручання також виконується ЕРХПГ та промивання і видалення залишених каменів жовчних проток. Вищеописана методика застосована у 9 хворих на холангіт при синдромі Міріззі. В 7 випадках оперативне втручання проведено лапароскопічно, в 2 – з виконанням комбінованого лапароскопічного та ендоскопічного підходів.

При руйнуванні гепатікохоledoху більш ніж половина його окружності спроби виконання пластичного відновлення стінки за рахунок «заплат» із оточуючих тканин з дренуванням жовчної протоки не представляються ефективними та надійними, тому в даних ситуаціях в 6 випадках виконано накладання гепатікоєюноанастомозу.

Висновки. Пацієнти з синдромом Міріззі мають довгий стаж нелікованої жовчнокам'яної хвороби, що призводить у великій кількості випадків ще й до розвитку механічної жовтяниці та гнійного холангіту. Даний факт підкреслює необхідність своєчасного оперативного лікування гострого холециститу до виникнення подальших ускладнень, в тому числі і гострого холангіту.

При синдромі Міріззі трансдуоденальні ендоскопічні втручання мають малу ефективність, тому що ендоскопічно провести літотрипсію та літоекстракцію конкрементів при синдромі Міріззі в більшо-

сті випадків неможливо внаслідок великих розмірів жовчних каменів.

Лапароскопічні хірургічні втручання при синдромі Міріззі мають декілька складних етапів: ідентифікація міхурового протоку та сполучення між жовчним міхуром і гепатікохоledoхом, ідентифікація міхурової артерії, виділення та видалення жовчного міхура, відновлення цілісності та дренування гепатікохоledoху. Виконання всіх цих етапів лапароскопічно потребує багато часу, має значні труднощі виконання внаслідок патологічних змін анатомії взаємовідношень елементів гепатодуоденальної зв'язки та велику вірогідність ускладнень хірургічного втручання у вигляді пошкодження жовчних шляхів та судин. Синдром Міріззі найчастіше змушує до конверсії під час лапароскопічних операцій.

Найчастіше при хірургічному лікуванні пацієнтів з синдромом Міріззі вдається закрити дефект гепатікохоledoху за допомогою використання місцевих тканин та «латки» з міхурової протоки або стінки жовчного міхура. Велике з обсягом руйнування гепатікохоledoху, як правило більше половини окружності, змушує до накладання гепатікоєюноанастомозу.

Перспективи подальший досліджень: удосконалення лікування пацієнтів з механічною жовтяницею та холангітом.

References

1. Crespi M, Montecamozzo G, Foschi D. Diagnosis and Treatment of Biliary Fistulas in the Laparoscopic Era. *Gastroenterol Res Pract.* 2016; 2016: 312-9. <http://dx.doi.org/10.1155/2016/6293538>.
2. Sajid MS, Leaver C, Haider Z, Worthington T, Karanjia N, Singh KK. Routine on-table cholangiography during cholecystectomy: a systematic review. *Annals of the Royal College of Surgeons of England.* 2012; 94 (6): 375–80. PMID: 22943325. DOI: 10.1308/003588412X13373405385331.
3. Yoneti N, Kutluana U, Yilmaz M, Sungurtekin U, Tekin K. The incidence of Mirizzi syndrome in patients undergoing endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Hepatobiliary & Pancreatic Diseases International.* 2008; 7 (5): 520–4. PMID:18842500.
4. Grevasov VI, Perfilov VV, Shchepkin SP, i dr. Diagnostika i khirurgicheskaya taktika pri sindrome Mirizzi. *Khirurgiya.* 2008; 11: 31-4. [Russian].
5. Vakulin GV, Novoseltsev AE, Gvinashvili GG. Opyt lecheniya bolnykh s sindromom Mirizzi. *Annaly khir gepatologii.* 2006; 11 (3): 74. [Russian].
6. Nazarov FG, Akbarov MM, Nishanov MSh. Diagnostika i lechenie sindroma Mirizzi. *Khirurgiya.* 2010; 4: 67-73. [Russian].
7. Khvorostov ED, Grinev RN, Bychkov SA, Shevchenko VS. Sovremennye podkhody k diagnostike i lecheniyu sindroma Mirizzi pri ostrom kholetsistite. 13-y Moskovskiy mezhdunarodnyy kongress po endoskopicheskoy khirurgii, 22-24.04.2009. Sbornik tezisov. Pod red prof Yul Gallinger. M, 2009. s. 330-2. [Russian].

УДК 616.366-003.7-089.819

ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ПРИ СИНДРОМЕ МИРИЗЗИ

Вовк В. А.

Резюме. Среди этиологических факторов развития осложнений желчно-каменной болезни особое значение имеет синдром Мириizzi. При хирургическом лечении пациентов с синдромом Мириizzi применяются миниинвазивные и открытые оперативные вмешательства. В современных условиях развития миниинвазивных хирургических технологий актуальной является проблема расширения использования таких вмешательств при синдроме Мириizzi для уменьшения травматичности и улучшения результатов оперативного лечения.

Целью исследования стала разработка и внедрение тактики применения миниинвазивных хирургических вмешательств при синдроме Мириizzi.

В данном исследовании представлены результаты лечения 51 больного с синдромом Мириizzi. Среди этих пациентов механическая желтуха была у 43 больных (84,3%), острый холангит – у 35 (68,6%) больных. Значительное количество больных госпитализировано в сроки более 7 суток от момента начала клинических проявлений поражения желчевыводящей системы – 29 (56,9%) пациентов. Длительность механической желтухи составляла от 1 до 31 суток (в среднем – $14,5 \pm 1,4$ суток).

В дооперационном периоде синдром Мириizzi диагностирован у 27 (52,9%) пациентов. При наличии механической желтухи и гнойного холангита хирургическое лечение проведено в несколько этапов. Однотупно пролечено 10 пациентов, в два этапа – 35 пациентов, в три этапа – 6 больных. Предложены подходы для более широкого применения миниинвазивных вмешательств при синдроме Мириizzi, что позволило уменьшить травматичность хирургического лечения.

Ключевые слова: желчекаменная болезнь, механическая желтуха, холангит, синдром Мириizzi.

UDC 616.366-003.7-089.819

SURGICAL TREATMENT OF MIRIZZI'S SYNDROME

Vovk V. A.

Abstract. Among the etiological factors in the development of complications of gallstone disease, Mirizzi's syndrome has particular importance. In the surgical treatment of patients with Mirizzi's syndrome, minimally invasive and open surgical interventions are used. In the modern era of minimal invasive surgical technologies, the problem of expanding the use of such interventions in the Mirizzi's syndrome is really problematic to reduce surgical trauma and improve the results of surgical treatment.

The purpose of the study was the development and implementation of tactics for the use of minimally invasive surgical interventions in the Mirizzi's syndrome.

Materials and methods. This study presents the results of treating 51 patients with Mirizzi's syndrome. Among these patients, mechanical jaundice was in 43 patients (84,3%), acute cholangitis – in 35 (68,6%) patients. A significant number of patients were hospitalized within a period of more than 7 days from the onset of clinical manifestations of the lesion of the bile duct system – 29 (56,9%) patients. The duration of mechanical jaundice ranged from 1 to 31 days (average 14.5 ± 1.4 days).

Results and Discussion. In the pre-operative period, Mirizzi's syndrome was diagnosed in 27 (52,9%) patients. In the presence of mechanical jaundice and purulent cholangitis surgical treatment was carried out in several stages. In the first stage, we treated 10 patients, in the second stage – 35 patients, in the third stage – 6 patients. We proposed approaches for the wider use of minimally invasive interventions in Mirizzi's syndrome, which would reduce the traumatism of surgical treatment.

A total of 51 patients with Mirizzi's syndrome performed 71 interventions: endoscopic papillosphincterotomy (EPST) – 41 (including 10 lithotripsy and lithoextraction); laparoscopic cholecystectomy – 17 (including, with drainage of hepaticocholedoch – 6, plastics of hepaticocholedoch on drainage – 5); 32 – open surgical interventions with cholecystectomy and plastic defect of hepaticocholedoch in drainage in 13 cases, and overlaying of a biliodigestive anastomosis in 6 patients.

Conclusions. Transduodenal endoscopic interventions have low efficacy in Mirizzi's syndrome, since endoscopic lithotripsy and lithoextraction in Mirizzi's syndrome are impossible in most cases due to the large size of gallstones.

The implementation of laparoscopic surgery in Mirizzi's syndrome requires a lot of time, has significant difficulties in performing due to pathological changes in the anatomy of the relationship between the elements of hepatoduodenal ligament and the high probability of complications of surgical intervention because of damage to the biliary tract and vessels. Mirizzi's syndrome most often causes conversion during laparoscopic surgery.

Most often, in the surgical treatment of patients with Mirizzi's syndrome, it is possible to close the defect of hepaticochledoch with the use of local tissues and the "patch" from the bladder duct or the wall of the gall bladder. Large volume of hepaticohledoch destruction usually more than half the circumference forces to use hepatochojejunostomosis.

Prospects for further research: improving the treatment of patients with mechanical jaundice and cholangitis.

Keywords: cholelithiasis, mechanical jaundice, cholangitis, Mirizzi's syndrome.

Стаття надійшла 25.11.2017 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs03.01.109

УДК 616.8-089

Гук Н. А., Литвак С. О., Мумлєв А. О., Никифорок З. М.

ДИФЕРЕНЦІЙНА ДІАГНОСТИКА АРТЕРІАЛЬНИХ АНЕВРИЗМ ГОЛОВНОГО МОЗКУ З ГОРМОНАЛЬНО НЕАКТИВНИМИ АДЕНОМАМИ ГІПОФІЗА ТА ІНШИМИ ПАТОЛОГІЧНИМИ ПРОЦЕСАМИ СЕЛЯРНОЇ ДІЛЯНКИ ПРИ ПЛАНУВАННІ ХІРУРГІЧНОГО ЛІКУВАННЯ

ДУ «Інститут нейрохірургії імені акад. А. П. Ромоданова НАМН України», Київ, Україна

adenomas@ukr.net

Артеріальна аневризма головного мозку зустрічається в 1–10% населення. Проведено ретроспективний аналіз передопераційного комплексного клініко-інструментального обстеження 882 (100%) хворих за 5-тирічний період, із них – 311 (35,3%) з артеріальними аневризмами головного мозку, та 571 (64,5%) – з гормонально неактивними аденомами гіпофіза. Необхідність в диференційній діагностиці виникла у 2,6% пацієнтів з артеріальною аневризмою головного мозку, і 7,5% – з гормонально неактивними аденомами гіпофіза.

Диференційна діагностика потрібна для визначення тактики хірургічного лікування артеріальних аневризм і гормонально неактивних аденом гіпофіза. Поєднання методів нейровізуалізації доцільне у випадках диференційної діагностики артеріальної аневризми з гормонально неактивними аденомами гіпофіза та іншими патологіями селярної ділянки. Розроблено оптимально ефективний комплекс діагностичних заходів, який дозволяє провести диференційну діагностику уражень селярної ділянки, та визначити подальшу хірургічну тактику.

Ключові слова: диференційна діагностика, артеріальна аневризма, гормонально неактивна аденома гіпофіза, новоутворення селярної локалізації, головний мозок.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота є фрагментом НДР «Розробити малоінвазивні транскраніальні методики у диференційному хірургічному лікуванні артеріальних аневризм головного мозку», № держ. реєстрації 0116U001038.

Вступ. Згідно даних різних авторів (Heidrich R.; Krayenbuhl H., Крылов В. В. та ін.), артеріальні аневризми (АА) головного мозку (ГМ) зустрічаються в 1–10% серед усього населення, і кожна п'ята з них є причиною субарахноїдального крововиливу

(САК) з високим ризиком смертності або ризиком стійкої втрати працездатності [1, 2]. Близько 70% повторних крововиливів виникає протягом наступних 4 тижнів, перебіг їх значно тяжчий від попередніх, летальність при цьому сягає 65–80% [3, 4]. У решти хворих ризик повторних геморагій складає 90% протягом 1 року. АА головного мозку є вродженою чи набутою патологією магістральних церебральних артерій, що зустрічається у 7,6% чоловіків та у 12,2% жінок на 100 000 населення. Розрив АА реєструється з частотою приблизно 9 випадків на 100 000 населення на рік, коливаючись від 2 на 100 000 у Китаї до 22,5 на 100 000 у Фінляндії, у США від САК щорічно страждають понад 30 тис. осіб [5–10]. Показники, що забезпечують ефективність хірургічного лікування АА ГМ – рання діагностика, глибинне обстеження стану хворого, вивчення топографоанатомічних особливостей будови судин ГМ, диференційний підхід до вибору методу хірургічного лікування, визначення його етапності та послідовності.

Популяційне дослідження з епідеміології первинних пухлин головного мозку об'єднує 87 морфологічних варіантів пухлин, розділених на 6 класів, за даними якого в Західній Європі, США, Австралії і Росії захворюваність становить 4–19 випадків на 100 тис. населення. Частота виявлення аденоми гіпофіза в середньому дорівнює 15–20% від загального числа первинних пухлин мозку, що посідає третє місце із пухлин мозку після гліом і менінгіом. Гормонально неактивні аденоми гіпофізу (ГНАГ) – представляють особливу групу пухлин гіпофіза, при яких у клінічних проявах захворювання практично відсутні ендокринні розлади. Стабільні показники гіпофізарних гормонів при ГНАГ призводять до відносно «пізньої» діагностики захворювання, зазвичай на стадії ознак екстраселлярного поширення пухлини – в 40% випадків. Одним з основних методів лікування даної патології є

хірургічне видалення пухлини [11–15]. Своєчасна диференціація між АА ГМ та ГНАГ необхідна для вибору адекватної тактики і методу лікування, уникнення можливих інтраопераційних ускладнень.

Основний метод диференційної діагностики уражень ГМ, у тому числі АА та ГНАГ – це нейровізуалізація, що дозволяє візуалізувати структуру, функції та біохімічні характеристики ГМ та його уражень. [13–14, 1–4]. До групи цих методів можна віднести комп'ютерну томографію (КТ), магнітно-резонансну томографію (МРТ), церебральну ангіографію (ЦАГ) тощо.

Нейровізуалізація включає 2 обширні категорії:

1. Структурна візуалізація, що описує структуру ГМ та діагностує масивні внутрішньочерепні захворювання (пухлина, внутрішньочерепний крововилив, ЧМТ та інше);

2. Функціональна нейровізуалізація, що використовується для діагностики метаболічних розладів на ранніх стадіях (таких як хвороба Альцгеймера), а також дослідження неврологічних уражень, когнітивних психосоматичних розладів та моделювання нейрокомп'ютерних інтерфейсів.

Поєднання різних методів нейровізуалізації надає можливість своєчасного встановлення діагнозу, визначення оптимальних строків та методу хірургічного втручання, плануванню адекватної індивідуалізованої тактики операції та покращенню загальних результатів лікування.

Мета роботи – оптимізація об'єму діагностичних заходів при АА ГМ та ГНАГ в ракурсі проведення диференційної діагностики та планування подальшого хірургічного лікування.

Матеріали та методи дослідження. Проведено ретроспективний аналіз передопераційного комплексного клініко-інструментального обстеження 882 (100%) хворих, із них – 311 (35,3%) з АА ГМ та 571 (64,5%) з ГНАГ в період з 2011 по 2016 рр, що лікувалися у ДУ «Інститут нейрохірургії імені А. П. Ромоданова НАМН України».

Програма діагностичних обстежень включала: доскональне вивчення анамнезу захворювання, динаміку неврологічного статусу, результати нейроофтальмологічного обстеження, оцінку соматичного статусу, ендокринологічне обстеження хворих з підозрою на ГНАГ у поєднанні з лабораторними методами діагностики (визначення рівня гормонів гіпофізу та периферійних ендокринних залоз у сироватці крові: пролактину, соматотропіну, аденокортикотропіну, лютеїнізуючого гормону, фолликулстимулюючого гормону, тіреотропіну, інсуліноподібного фактору росту-1, кортизолу, тироксину, тестостерону, естрадіолу); та інструментальні методи обстеження. Нейровізуалізуючі методи обстеження включали: мультиспіральну комп'ютерну томогра-

фію в стандартному та ангіографічному режимі (МСКТ, МСКТ-АГ), магнітно-резонансну томографію в стандартному та ангіографічному режимі (МРТ, МР-АГ), сцинтиграфія з РФП (ОФЕКТ) та церебральну ангіографію (ЦАГ), що була виконана у всіх хворих з АА ГМ. Функціональні обстеження: ультразвукова доплерографія (УЗДГ) судин голови та шиї, електроенцефалографія (ЕЕГ).

Усі дослідні проводили у відповідності до Конвенції Ради Європи «Про захист прав людини і людської гідності в зв'язку з застосуванням досягнень біології та медицини: Конвенція про права людини та біомедицину (ETS № 164)» від 04.04.1997 р і Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації (2008 р.).

Результати дослідження та їх обговорення.

При обстеженні 311 (100%) хворих з АА жінки склали – 138 (44,4%), чоловіки – 173 (55,6%). Геморагічна маніфестація захворювання зафіксована у 274 (88,1%) спостереженнях; 37 (11,9%) пацієнтів мали псевдотуморозний клінічний перебіг захворювання. За локалізацією АА ГМ мали наступний розподіл: АА комплексу передньої мозкової-передньої сполучної артерії (ПСА-ПМА) зафіксовані у більшості спостережень – 46,6%, АА внутрішньої сонної артерії (ВСА) – 25,1% (табл. 1). Необхідність диференційної діагностики АА ГМ з ГНАГ виникла у 8 (2,6%) випадках АА складної анатомічної форми, великого та гігантського розміру при розташуванні АА: ПМА-ПСА – 3 (1%), ВСА – 3 (1%), 1 (0,3%) спостереженні АА базиллярної артерії та в в одному спостереженні тромбованої паракліноїдної АА. У всіх спостереженнях, де проводилася диференційна діагностика АА відмічався псевдотуморозний тип клінічного перебігу з відповідними нейроофтальмологічними змінами. Для цих хворих було характерним поступове зниження гостроти зору від 3 місяців до 2 років. Зниження гостроти зору на одне або обидва ока було виявлено у всіх хворих; у 4 – на одному оці гострота зору 1,0, на іншому нижче 1,0. Гострота зору (з корекцією) становила: 1,0 – 4 ока, 0,6 – 0,9 – 3 ока, 0,1 – 0,5 – 4 ока, <0,1 – 5 очей.

При дослідженні поля зору методом статичної периметрії змін не було виявлено на 4 очах. Дефекти поля зору розподілилися таким чином: абсолютна темпоральна геміанопсія – 2 ока, відносна темпоральна геміанопсія – 2 ока, абсолютна назальна геміанопсія – 4 ока, відносна назальна геміанопсія – 3 ока, залишкове поле зору в верхньотемпоральному квадранті – 1 око. На очному дні спостерігалась первинна (компресійна) атрофія зорових нервів у 6 хворих (9 очей). В 4-х спостереженнях мали місце окорухові розлади. За місцем первинного звернення хворих по медичну допомогу

Таблиця 1 – Розподіл хворих з АА за локалізацією

Локалізація	N, абс. кількість	P, %	m, %	95%ДІ
ПМА-ПСА	145	46,6	2,8	5,5
BCA	78	25,2	2,4	4,8
CMA	65	20,9	2,3	4,5
Posterior Circulation	23	7,3	1,4	2,9
Всього	311	100		

Примітка: N – абсолютна кількість хворих; P – частота зустрічаємості; m – помилка репрезентативності; ДІ – довірчий інтервал.

проведені МРТ ГМ, за результатами яких пацієнти були направлені до ДУ «ІНХ НАМНУ» з підозрою на апоплексію супраселярної аденоми гіпофізу, що при комплексному дообстеженні МР-АГ, МСКТ-АГ та ЦАГ виявило наявність АА.

У 531 (100%) хворого з гормонально неактивною аденомою гіпофіза (ГНАГ) комплексної оцінки даних рентгенографії черепа, СКТ та МРТ було цілком достатньо для встановлення діагнозу аденоми гіпофіза без необхідності проведення додаткових інструментальних досліджень. Але були хворі з необхідністю проведення диференційної діагностики гормонально-неактивної аденоми гіпофіза з іншими патологічними процесами селярної ділянки.

Диференціацію проводили в стаціонарі в 40 (7,5%) випадках з такою патологією:

1. Інші доброякісні пухлини селярної локалізації – 18 (3,4%): менингиоми пагорбка та діафрагми турецького сидла (ТС) – 10 (1,9%) випадків, краніофарінгіоми ендосупраселярної локалізації – 8 (1,5%) випадків.

2. Артеріальні аневризми – 11 (2,1%) випадків: супракліноїдні – 6 (1,1%), каротидно-офтальмічні – 2 (0,4%), інтракавернозного сегменту ВСА – 2 (0,4%), біфуркації основної артерії – 1 (0,2%).

3. Кисти карману Ратке – 2 (0,4%) випадки або інші кистозні процеси селярної локалізації (арахноїдальна киста) – 1 (0,2%) випадок.

4. Епідермоїдні пухлини з поширенням в ділянку ТС та основної пазухи 2 (0,4%) випадки.

5. Пухлини основи черепа, що займають верхню третину схилу мозку – хордоми та хондросаркоми 2 (0,4%) випадки.

6. Пухлини дна ІІІ шлуночка, які можуть мати поширення в напрямку ТС (гермінома, пілоцитарна астроцитома, гермінома) – загалом 3 (0,6%) випадки.

7. Лімфоцитарний гіпофізит – непухлинна патологія, в 1 (0,2%) випадку.

Диференційна діагностика ГНАГ з АА має життєву важливість для пацієнта, оскільки трансназальний підхід, що часто застосовується при операціях з приводу ГНАГ, не дає хірургу можливості

ефективно виконати кліпування АА, що може стати причиною сильної артеріальної кровотечі. Хворі з підозрою на АА представляли собою групу з гострим або підгострим ГПМК у анамнезі захворювання. Більшість з них були у відносно більш тяжкому стані ніж типові пацієнти з ГНАГ, мали симптоматику САК, та у деяких випадках – 2 мали вторинне ішемічне ураження ГМ внаслідок вазоспазму церебральних артерій. Також нас насторожувала різка асиметрія в зорових розладах, сильна вираженість гіпопітуїтаризму, розвиток нецукрового діабету. По МРТ поява «чорного» сигналу від току крові в T1 та T2, а також округла, правильна форма об'ємного процесу з латералізацією від середньої лінії може вказувати на АА. Відсутність цієї ознаки може виявлятися при велетенських частково тромбованих чи тромбованих АА. При проведенні диференційної діагностики ГНАГ з АА ми віддавали перевагу у першу чергу проведенню неінвазивного дослідження – МСКТ-АГ, а при підтвердженні діагнозу АА ГМ подальше обстеження відбувалося за діагностичним алгоритмом розробленим для АА ГМ («Клінічний протокол надання медичної допомоги внаслідок розриву артеріальної аневризми». Додаток до наказу МОЗ №317 від 13-06-2008. Шифр за МКХ-10: I60) як у випадку, наведеному в **рис. 1** та **2**.

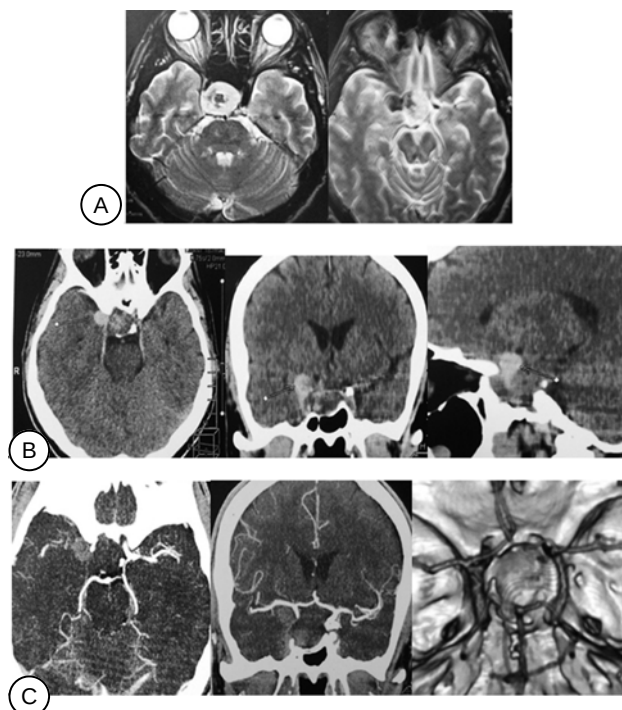


Рис. 1. Ендосупрапараселярний об'ємний процес – інвазивна ГНАГ, підозра на аневризму супракліноїдної частини правої ВСА

Примітка: А. МРТ ГМ; В. МСКТ ГМ; С. МСКТ –АГ ГМ.

Клінічний випадок: Хворий Л-о, 60 років, був доставлений до інституту після лікування в неврологічному стаціонарі з діагнозом: оптихїазмальний арахноїдит. Захворювання почалось підгостро декілька місяців тому із наростаючого протягом доби головного болю, нудоти. Почав відмічати погіршення зору та звуження його полів. В анамнезі рік тому був напад головного болю з короткочасною втратою свідомості та нудотою.

При надходженні до стаціонару – скарги на головний біль та погіршення зору. Об'єктивно: хворий астенізований, свідомість не порушена, менингеальної та пірамідної симптоматики немає, $\text{visus OD} = 0,2$, $\text{OS} = 0,4$. Темпоральна геміанопсія ліворуч. На очному дні – атрофія зорових нервів, праворуч часткова.

Рентгенографія черепа: турецьке сідло змінене за первинним типом, на проведений МРТ – ендосупраселлярний об'ємний утвір, не можна виключити супракліноїдну мішковидну аневризму лівої ВСА. Проведено селективну ангіографію (рис. 2), виявлено аневризму, хворий переведений до судинної клініки інституту для подальшого лікування.

ГНАГ можуть в певній конфігурації нагадувати **менингіоми пагорбка та діафрагми турецького сідла**. Диференційна діагностика з ними може бути значно ускладнена. Диференціацію ГНАГ з базальними менингіомами в області сідла важливо провести до операції, щоб обрати адекватний доступ та метод оперативного втручання. Для базальних менингіом області пагорбка та діафрагми ТС є характерна наявність обов'язкового контакту з точкою первинного росту на основі черепа, інтенсивне накопичення контрасту як на КТ, так і на МРТ.

Певні варіанти ГНАГ, як на малюнку вище, можуть мати такі самі характеристики, особливо при наявності плоского або незбільшеного турецького

сідла. Головною відмінністю ГНАГ від менингіом є їхній ріст із середини гіпофіза, а не від оболонки основи черепа або діафрагми ТС. Аденоми гіпофіза в переважній більшості мають навколо себе капсулу і на високопольних МРТ важливо звертати увагу на конфігурацію верхнього полюсу пухлини. У ГНАГ він має бути гладким, оскільки найчастіше вкритий капсулою, у менингіоми – бугристий, оскільки пухлина безпосередньо знаходиться в субаракноїдальному просторі. Втім, як було проілюстровано, якщо ГНАГ утворює позакапсульний інвазивний вузол супраселлярно, вона матиме такі ж параметри, як і менингіома. В такому разі останнім аргументом в диференційній діагностиці може бути можливість знайти гіпофіз окремо від пухлини на дні турецького сідла за даними МРТ. Це буде вказувати на користь менингіоми діафрагми ТС, а не ГНАГ.

Диференційна діагностика кістозних ГНАГ із краніофарінгеомами, кістами карману Ратке, арахноїдальними кістами селярної локалізації є досить складною. Диференціація з краніофарінгеомами базується на клініці первинної аменореї, особливостях гіпогонадізму, глибокої недостатності діяльності гіпофіза, а також, що головне, появі нецукрового діабету, що нехарактерно для всіх інших доброякісних позамозкових пухлин, включаючи ГНАГ. При краніофарінгеомах гіпофіз та стебло часто не візуалізуються, але турецьке сідло може бути збільшене за первинним типом у осіб молодого віку, що ускладнює диференціацію з ГНАГ. При краніофарінгеомах часто знаходимо кальцинати та включення холестерину, однак, в деяких ГНАГ в нашому дослідженні також були включення, схожі на кальцинати.

Загалом при процесах, які виходять з порожнини ТС та змінюють його розміри, диференційна діагностика є ускладненою, але остаточний діагноз встановлюється тільки після видалення пухлини, а передопераційна диференціація цих пухлин між собою не має критичного значення, оскільки не впливає на формування показів для операції, вибір доступу та методу втручання.

Для диференційної діагностики з пухлинами, що вражають верхню третину схилю ГМ, а саме хордомами та хондросаркомаами, цілком достатньо було стандартного діагностичного комплексу (МРТ + МСКТ). Виявляли пухлини гетерогенної щільності, які містять велику кількість кальцинатів та руйнують кістки основи черепа. Для хордом виявляли їх більше тяжіння до середньої лінії, хондросаркоми схильні до латералізації із масивним поширенням в середню черепну ямку (СЧЯ) та задню черепну ямку (ЗЧЯ). При цих пухлинах першими симптомами є окорухові розлади при можливій відсутності іншої симптоматики.

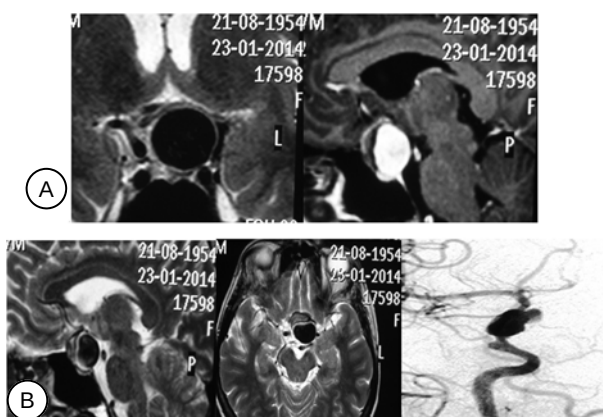


Рис. 2. Ендосупраселлярний об'ємний процес. Аневризма супракліноїдної частини ВСА

Примітка: А.МРТ ГМ; В. ЦАГ ГМ.

Диференціювання з епідермоїдними пухлинами інструментально є досить простим через наявність в них сигналу, характерного для жирової тканини, втім, клінічна симптоматика може бути дуже різноманітною і включати в себе глибокий гіпопітuitarизм, нецукровий діабет, тощо.

Для злоякісних пухлин, що можуть вражати гіпофіз, завжди характерним є раптова поява нецукрового діабету. Виявлення цього симптому разом із подальшою грубою окоруховою симптоматикою, яка не корелює з розміром пухлини, можуть вказувати на метастатичне ураження гіпофіза.

Диференціація ГНАГ з пухлинами дна третього шлуночка та хізми є досить зрозумілою, оскільки при них на сучасних МРТ дослідженнях завжди буде візуалізуватись інтактний гіпофіз та ТС у більшості випадків.

В одному випадку ми проводили диференційну діагностику із лімфоцитарним гіпофізитом, при якому гіпофіз може збільшуватись у розмірах та втрачатись диференціація між адено- та нейрогіпофізом. Невідповідність виразної ендокринної симптоматики, наявність клініко-лабораторних ознак запального процесу та швидкий ефект від нестероїдних протизапальних засобів вказував на непухлинне ураження гіпофіза.

Обговорення. МР-ангіографія проведена у 70 (22,5%) хворих з АА ГМ та в 37 випадках у хворих з ГНАГ (6,7%). Ангioreжим в сучасних МР томографах при проведенні досліджень з контрастом дозволяє виявляти артеріальні та венозні судини. У випадках виявлення пухлини найбільш характерною зміною, яку ми виявляли по МР-АГ було підняття сегменту А1 ПМА на супраселлярному відділі. Ними не використовувалась МР-АГ як ізольований метод визначення АА ГМ, оскільки для підтвердження останньої необхідне проведення більш точних неінвазивних (МСКТ-АГ) або інвазивних (селективна АГ) досліджень.

МСКТ-ангіографія використовувалась нами у 270 (86,8%) пацієнтів з АА ГМ та в 26 випадках ГНАГ (4,6%) в усіх випадках диференційної діагностики ГНАГ із АА ГМ, або ж при поєднанні ГНАГ із судинною патологією ГМ. Головною перевагою МСКТ-АГ є швидкість виконання в поєднанні із високою інформативністю, що не поступається ЦАГ (рис. 3).

Клінічне спостереження: Хворий Л-й, чоловік 65 років. Початок захворювання гострий за 3 міс до звернення. На фоні підвищеного артеріального тиску відчув сильний головний біль втратив свідомість. Виникли оніміння правих кінцівок та порушення мови. Доставлений до неврологічного стаціонару, де лікувався з приводу ГПМК в басейні лівої внутрішньої сонної артерії. Після проведено-

го лікування стан хворого стабілізувався, залишався геміпарез праворуч, елементи моторної афазії. На проведеній МРТ виявлено ендосупраселлярне новоутворення – аденома гіпофіза, хворий був направлений до ДУ "ІНХ НАМНУ". Об'єктивно: свідомість не порушена, хворий астенизований, блідий. Елементи моторної афазії, геміпарез праворуч. Менінгеальний с-м. Visus OD = 0,4, OS = 0,2, поля зору не змінені. На очному дні – ангиопатія сітківки. Кортизол (базальний рівень сироватки крові) – 48 ммоль/л. У зв'язку з інсультподібним перебігом захворювання та невідповідністю симптоматики виявленому по МРТ об'ємному процесу, негайно проведено амбулаторне до обстеження – МСКТ-АГ. По виявленню результатам, пацієнт був направлений до судинної клініки та прооперований мікрохірургічно з приводу АА. Проведене кліпування 3-х АА. На операції також було виявлено АГ, вкриту гладкою щільною капсулою під перехрестом зорових нервів, який виглядав майже інтактно. Зважаючи на вік хворого, тяжкість судинного захворювання та відсутність хізмального с-му, було вирішено відмовитись від одномоментного видалення ГНАГ. Стан хворого покращився, на даний момент під спостереженням невропатолога, нейрохірурга, ендокринолога. МРТ через 6 міс не виявила збільшення розмірів аденоми гіпофіза.

Виявлення поєднання ГНАГ із множинними АА в даному спостереженні було завдяки МСКТ-АГ. В даному спостереженні за допомогою комплексної оцінки клініко-інструментальних даних та проведення консилиуму спеціалістів із врахуванням основної, конкуруючої та супутньої патології дозволило виробити оптимальну тактику лікування.

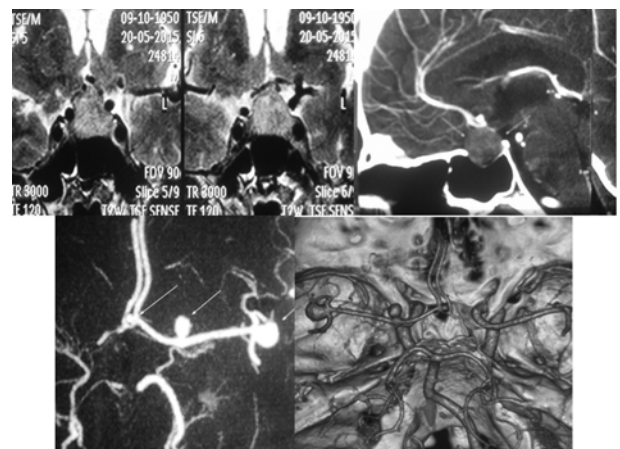


Рис. 3. Ендосупрапараселлярний (ліворуч Кносп II-III) об'ємний процес (безсимптомна ГНАГ) та множинні АА ГМ. Хворий Л-й, 65 років. МРТ, МСКТ-АГ, МСКТ-3D реконструкція

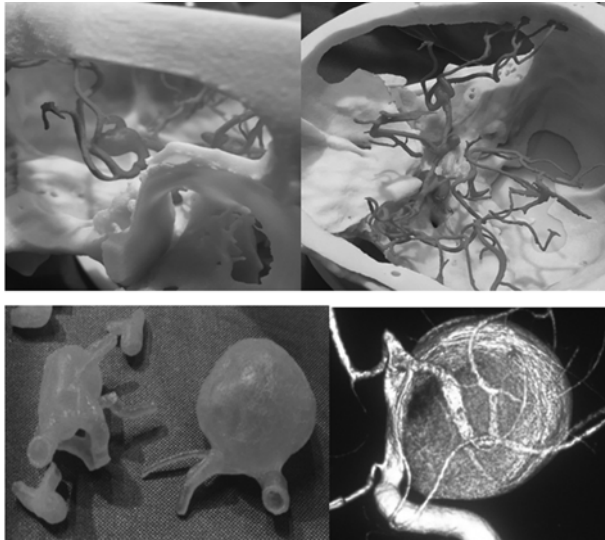


Рис. 4. Тривимірна модель з пластику кісток черепа з запланованим краніотомічним доступом, АА ГМ та 3-D ЦАГ ВСА зліва

Поєднання різних методів нейровізуалізації ми вважаємо доцільними при проведенні диференційної діагностики та необхідними в складних анатомічних випадках, послідовність їх виконання та об'єм діагностичних досліджень обираються з позицій індивідуалізації.

Функціональні методи обстеження, такі як УЗДГ та ЕЕГ дозволяли якісно та кількісно оцінити церебральний кровоплин та визначити його резерви, виявити вазоспазм інтракраніальних судин у випадках розриву АА у передопераційному періоді, діагностувати можливу супутню патологію судин голови та шиї (оклюзійно-стенотичні ураження брахіоцефальних артерій, аномалії розвитку та інше). У 42 хворих з ГНАГ також проводилася УЗДГ, як додатковий метод за індивідуальними показами, що не входить до стандартного алгоритму дослідження при даній патології і не є вирішальним при диференційній діагностиці.

Сцинтиграфія зі РФП(ОФЕКТ) проводилася вкрай рідко, - 3 випадки при агресивних велетенських ГНАГ, які мали поширення до підкіркової ділянки; в одному випадку внутрішньочерепного метастазу ГНАГ в півкулю мозочку (виставлений клінікоморфологічний діагноз карциноми гіпофіза) та в 6 спостереженнях АА ГМ, що були діагностовані на

фоні хронічної недостатності мозкового кровообігу з метою кількісної оцінки просторової синхронізації перфузії ГМ. Даний метод не може бути рекомендованим додатковий у стратегічному визначенні лікувальної тактики.

Поєднання нейровізуалізуючих методів діагностики відкриває нові можливості щодо планування хірургічного етапу лікування [14, 15]. В деяких спостереженнях з метою тривимірної візуалізації патологічного процесу, симуляції та планування адекватного краніотомічного доступу та мікрохірургічного коридору до патології, а також прогнозування можливих технічних складнощів були виготовлені 3-D моделі кісток основи черепа, нервових, судинних структур та їх співвідношення з патологією (пухлина, АА) (рис. 4).

Висновки

1. Стандартний алгоритм комплексного нейровізуалізуючого обстеження пацієнтів, що регламентований стандартами надання медичної допомоги хворим з АА чи ГНАГ доцільно доповнювати МР-АГ чи МСКТ-АГ за індивідуалізованими показами та для проведення диференційної діагностики.
2. Диференційна діагностика АА ГМ з ГНАГ або іншими патологічними процесами селярної ділянки реєструється у 2,6% (8 хворих) з ДІ 95% у випадках псевдотуморозного перебігу захворювання з типовими нейроофтальмологічними проявами при АА великих чи гігантських розмірів з ураженням комплексу ПМА-ПСА, паракліноїдного та супракліноїдного відділу ВСА.
3. Натомість, необхідність проведення диференційної діагностики ГНАГ з іншими патологічними процесами селярної ділянки виникає в 7,5% здебільшого з доброякісними пухлинами селярної локалізації 3,4% та АА ГМ – 2,1%.
4. Поєднання СМКТ, МСКТ-АГ чи МРТ, МР-АГ з ЦАГ є високоінформативними та дозволяють провести диференційну діагностику АА ГМ, ГНАГ з іншими ураженнями селярної області, визначити обсяг і хірургічну тактику.

Перспективи подальших досліджень. Використання сукупних даних нейровізуалізуючих методів діагностики (МРТ, МСКТ, КТ-АГ, ЦАГ) для побудови тривимірних моделей патології у співвідношенні з кісковими та нейро-васкулярними структурами основи черепа є перспективним та доцільним етапом планування оперативного втручання після остаточної диференціації процесу.

References

1. Duros J, Clark ME, Kufahl RH, Nádvorník P. On the rupture of an aneurysm. *Neurological research*. 1991; 13 (4): 217-23.
2. Laakso A, Hernesniemi J, Yonekawa Y, Tsukahara T. *Surgical management of cerebrovascular disease*. Springer Science & Business Media, 2010. 107 p.
3. Yuki I, Spitzer D, Guglielmi G, Duckwiler G, Fujimoto M, Takao H, Vinuela F. Immunohistochemical analysis of a ruptured basilar top aneurysm autopsied 22 years after embolization with Guglielmi detachable coils. *Journal of neuro-interventional surgery*. 2014: 011260.

4. Takao H, Kadokura S, Suzuki T, Kanbayashi Y, Masuda S, Shinohara K, Murayama Y. What Cfd Parameter is Different Between Growing and No Growing Aneurysm. *Stroke*. 2014;45:AWP70.
5. McAloon CJ, Boylan LM, Hamborg T, Stallard N, Osman F, Lim PB, Hayat SA. The changing face of cardiovascular disease 2000–2012: An analysis of the world health organisation global health estimates data. *International journal of cardiology*. 2016; 224: 256-64. PMID: 27664572. DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.09.026.
6. Kalkonde YV, Sahane V, Deshmukh MD, Nila S, Mandava P, Bang A.. High Prevalence of stroke in rural Gadchiroli, India: a community-based study. *Neuroepidemiology*. 2016; 46 (4): 235-9. PMID: 26974843. DOI: 10.1159/00044487.
7. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, Benjamin EJ, Berry JD, Blaha MJ, Dai S, Ford ES, Fox CS, Franco S, Fullerton HJ, Gillespie C, Hailpern SM, et al. Heart disease and stroke statistics-2014 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2014; 129 (3): e28-e292. PMID: 24352519. PMCID: PMC5408159. DOI: 10.1161/01.cir.0000441139.02102.80.
8. Koton S, Schneider AL, Rosamond WD, Shahar E, Sang Y, Gottesman RF, Coresh J. Stroke incidence and mortality trends in US communities, 1987 to 2011. *JAMA*. 2014 Jul 16;312(3):259-68. PMID: 25027141. doi: 10.1001/jama.2014.7692.
9. Khatri P, Yeatts SD, Mazighi M, Broderick JP, Liebeskind DS, Demchuk AM, Amarenco P, Carrozzella J, et al. Time to angiographic reperfusion and clinical outcome after acute ischaemic stroke: an analysis of data from the Interventional Management of Stroke (IMS III) phase 3 trial. *The Lancet Neurology*. 2014; 13 (6): 567-74. PMID: 24784550. PMCID: PMC4174410. DOI: 10.1016/S1474-4422(14)70066-3.
10. Syro LV, Builes CE, Di Ieva A, Sav A, Rotondo F, Kovacs K. Improving differential diagnosis of pituitary adenomas. *Expert Rev Endocrinol Metab*. 2014; 9 (4): 377-86. <https://doi.org/10.1586/17446651.2014.922412>.
11. Zador Z, Coope D, Gnanalingham K, Lawton M. Quantifying surgical access in eyebrow craniotomy with and without orbital bar removal. *Acta Neurochir*. 2014; 156: 697-702. PMID: 24327059. DOI: 10.1007/s00701-013-1947-y.
12. Losa M, Donofrio CA, Barzaghi R, Mortini P. Presentation and surgical results of incidentally discovered nonfunctioning pituitary adenomas: evidence for a better outcome independently of other patients' characteristics. *Eur J Endocrinol*. 2013; 169 (6): 735-42. PMID: 23999643. DOI: 10.1530/EJE-13-0515.
13. Di Ieva A, Rotondo F, Syro LV, Cusimano MD, Kovacs K. Aggressive pituitary adenomas – diagnosis and emerging treatments. *Nat Rev Endocrinol*. 2014; 10 (7): 423-35. PMID: 24821329. DOI: 10.1038/nrendo.2014.64.
14. Reisch R, Stadie A, Kockro R, Hopf N. The Keyhole concept in neurosurgery. *World Neurosurg*. 2013; 79 (2): e9-e17. PMID: 22381839. DOI: 10.1016/j.wneu.2012.02.024.
15. Teo C, Sughrue M. *Principles and practice of keyhole brain surgery*. Georg Thieme Verlag, 2015. 272 p.

УДК 616.8-089

**ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА АРТЕРИАЛЬНЫХ
АНЕВРИЗМ МОЗГА С ГОРМОНАЛЬНО НЕАКТИВНЫМИ
АДЕНОМАМИ ГИПОФИЗА И ДРУГИМИ ПАТОЛОГИЧЕСКИМИ
ПРОЦЕССАМИ СЕЛЯРНОЙ ОБЛАСТИ ПРИ ПЛАНИРОВАНИИ
ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ**

Гук Н. А., Литвак С. А.,

Мумлев А. А., Никифоров С. М.

Резюме. Частота артериальной аневризмы головного мозга составляет 1-10% населения. Проведен ретроспективный анализ предоперационного комплексного клинко-инструментального обследования 882 (100%) больных за 5-ти летний период, из них – 311 (35,3%) с артериальными аневризмами головного мозга, и 571 (64,5%) – с гормонально неактивными аденомами гипофиза. Необходимость в дифференциальной диагностике возникла у 2,6% пациентов с артериальной аневризмой головного мозга, и у 7,5% – с гормонально неактивной аденомой гипофиза.

Дифференциальная диагностика необходима для определения тактики хирургического лечения артериальных аневризм и гормонально неактивных аденом гипофиза. Сочетание методов нейровизуализации целесообразно в случаях дифференциальной диагностики артериальной аневризмы головного мозга с гормонально неактивной аденомой гипофиза и другими патологиями sella turcica. Разработан оптимально эффективный комплекс диагностических мероприятий, позволяющий провести дифференциальную диагностику поражений sella turcica, и определить дальнейшую хирургическую тактику.

Ключевые слова: дифференциальная диагностика, артериальная аневризма, гормонально неактивная аденома гипофиза, новообразования sella turcica локализации, головной мозг.

UDC 616.8-089

**Differential Diagnosis of Arterial Brain Aneurysms
with Hormonal Inactive Adenoma of the Pituitary Gland
and other Pathological Processes of the Secular Area
in Planning Surgical Treatment**

Guk N. A., Litvak S. O., Mumlev A. O., Nikiforak Z. M.

Abstract. The frequency of arterial aneurysm (AA) of the brain is 1-10% of the population. A retrospective analysis of preoperative complex of clinical and instrumental examination was carried out in 882 (100%) patients, 311 (35.3%) of whom were with arterial aneurysms of the brain and 571 (64.5%) had hormonally inactive adenomas of the pituitary during the 5-year period. The need for differential diagnosis (DD) arose in 2.6% of AA of the brain and 7.5% of hormonally inactive pituitary adenoma (HIPA).

DD is required for the determination of surgical treatment of AA and HIPA. A combination of neuroimaging techniques is appropriate in the cases of DD AA of the brain with HIPA and other pathologies of the secular area. The optimally effective complex of diagnostic measures was developed and allows conducting differential diagnostics of lesions of the secular area, to determine the further surgical tactics.

As a result of our study we can draw the following conclusions: The standard algorithm for complex neuroimaging examination of patients regulated by the standards of medical care for patients with AA or HIPA is expedient to supplement the MP-AG or MSCT-AG according to individualized indications and for differential diagnostics. Differentiated diagnosis of AA of the brain with HIPA or other pathological processes of the secular area is registered in 2.6% (8 patients) with DI 95% in cases of pseudotumorosis disease with typical neuro-ophthalmological manifestations in AA large or hygienic dimensions with lesions of the complex PMA-PSA, paraclinoid and supraclinoid division of BCA. Instead, the necessity of differential diagnostics of HIPA with other pathological processes of the secular area occurs in 7.5%, mainly with benign tumors of the secular localization of 3.4% and AA of the brain – 2.1%. The combination of SMTS, MSCT-AG or MRI, MR-AG with CAG is highly informative and allows conducting differential diagnostics of AA of the brain, HIPA with other lesions of the secular area, to determine the volume and surgical tactics. The use of aggregate data of neuroimaging diagnostic methods (MRI, MSCT, CT-AG, TSAG) for the construction of three-dimensional models of pathology in relation to skeletal and neurovascular structures of the skull base is a promising and expedient stage of planning of surgical intervention after the final differentiation of the process.

Keywords: differential diagnosis, arterial aneurysm, hormonally inactive adenoma of the pituitary gland, neoplasms of the secular area, brain.

Стаття надійшла 24.11.2017 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs03.01.117

УДК 616-001-031.14-083.88-089.168.1-085.212-053.9

Долженко М. О., Хижняк А. А., Волкова Ю. В.

ЕФЕКТИВНІСТЬ ЗАСТОСУВАННЯ КОМБІНАЦІЇ ІНФУЛГАНА З РЕВМОКСИКАМОМ ДЛЯ ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНОГО ЗНЕБОЛЮВАННЯ ГЕРОНТОЛОГІЧНИХ ХВОРИХ З ПОЛІТРАВМОЮ

Харківський національний медичний університет, Україна

marina25doll@gmail.com

Мета роботи – визначення ефективності застосування комбінації інфулгана з ревмоксикамом для післяопераційного знеболювання геронтологічних хворих з політравмою.

Було обстежено 32 пацієнта у віці старше 60 років з наявністю скелетної політравми, які отримували у якості післяопераційного знеболення комбінацію центрального інгібітору циклооксигенази (ЦОГ) інфулгана з периферійним інгібітором ЦОГ ревмоксикамом. Дослідження проводилося на 1, 3, 5 та 7 добу після операції. Визначали рівень больових відчуттів за візуальною аналоговою шкалою (ВАШ), концентрацію маркерів стресу, медіаторів системної запальної відповіді (СЗВ) і показників системи регуляція агрегатного стану крові (РАСК), враховувалися добова потреба в анальгетиках, частота їх введення, побічні ефекти препаратів для знеболення, тривалість ефективної аналгезії.

Виявили, що на фоні знеболення потреба в опіатах була низькою. Побічні ефекти, що спостерігалися, були зв'язані з використанням налбуфіну і відмічені тільки у 2 (6,3 %) пацієнтів. Динаміка рівня маркерів стресу (глюкози та кортизолу) була достатньою. На фоні аналгезії в 1 добу після операції посилення тенденції до гіперкоагуляції не відбулося, а починаючи з 3 доби ця тенденція значно зменшилася, практично зникнувши на 5 добу.

Таким чином, необхідність лише в малих дозах опіатів, зниження концентрації маркерів стресу на цьому фоні, і достовірне зниження проявів СЗВ демонструють високу анальгетичну активність комбінації інгібіторів ЦОГ-2 і ЦОГ-3.

Ключові слова: аналгезія, геронтологічні пацієнти, політравма, інгібітор циклооксигенази, ревмоксикам.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дана робота є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри медицини невідкладних станів, анестезіології та інтенсивної терапії Харківського національного медичного університету МОЗ України «Вибір методів знеболювання та інтенсивної терапії у пацієнтів з синдромом системної запальної відповіді», № державної реєстрації 0116U005232.

Вступ. Вікові анатомо-функціональні зміни у людей похилого і старечого віку, безумовно, впливають на частоту розвитку різних захворювань та їх клінічний перебіг [1, 2, 3]. В процесі старіння в організмі настають численні інволютивні зміни, що характеризуються зниженням функціональних можливостей органів і систем, зниженням, а в ряді випадків, перекрученням обмінних процесів, зменшенням реактивності організму й резистентності до стресорних впливів [3, 4]. У зв'язку з цим, проведення анестезії й інтенсивної терапії у геронтологічних хворих відрізняється від такого в інших вікових групах через змінений метаболізм лікарських речовин, знижену чутливість до них органів і тканин, відмінний коефіцієнт розподілу медикаментозних засобів по змінених водних секторах і сполучено з підвищенням операційно-анестезіологічного ризику, ускладненнями раннього післяопераційного періоду, і, як наслідок, підвищенням летальності [4].

На думку багатьох вітчизняних та зарубіжних авторів, успішне лікування постраждалих з політравмою насамперед залежить від адекватного знеболення [5–9].

Традиційне парентеральне призначення наркотичних анальгетиків при поєднаній травмі неодноразово обговорювалось в медичній літературі, і в наш час лишається темою для полеміки. Останнім часом з'явилися повідомлення щодо комбінованого застосування синтетичних опіоїдів та ненаркотичних анальгетиків при больовому синдромі помірної та сильної інтенсивності [10].

Беручи до уваги існуючу класифікацію анальгетичних лікарських засобів, можна проаналізувати патогенетичну мотивацію вибору анальгетика у пацієнтів з травматичною хворобою (ТХ) у післяопераційному періоді. Так як трансдукція, тобто етап формування імпульсу в больових рецепторах з активацією комплексу медіаторів запалення, що грають значну роль у розвитку системної запальної відповіді, є точкою докладання нестероїдних протизапальних засобів (НПЗП), їх призначення рекомендується ВООЗ в якості першого кроку після операційного знеболювання.

Далі, на етапі передачі імпульсу або трансмісії, стоїть завдання перервати цю саму передачу на

якомусь з етапів від тканин до спинного мозку з метою недопущення надходження інформації про біль в центральній нервовій системі (ЦНС) і запобігання формуванню в ЦНС больових центрів. І тут точкою впливу є місцеві анестетики.

На етап сприйняття болю, або перцепцію, впливають психотропні препарати і опіоїдні анальгетики [10].

Отже, враховуючи різноманітність методів знеболення і засобів анальгезії, питання усунення больового фактору як одного з провідних під час перебігу ТХ у геронтологічних хворих з політравмою на сучасному етапі залишається досить актуальним і потребує подальшого вивчення.

Метою роботи було визначення ефективності застосування комбінації інфулгана з ревомоксикамом для післяопераційного знеболювання геронтологічних хворих з політравмою.

Матеріали і методи дослідження. Дослідження проводилося на базі відділення політравми комунальної установи «Харківська міська клінічна лікарня швидкої і невідкладної медичної допомоги» ім. проф. А. І. Мещанінова. Були обстежені пацієнти ($n = 32$) у віці більше 60 років з наявністю скелетної політравми та можливістю продуктивного контакту у момент надходження (14–15 балів за шкалою ком Глазго (ШКГ)). Тяжкість стану за шкалою ISS складала 10–24 бали (середня тяжкість), а тяжкість стану за шкалою APACHE II – від 10 до 20 балів. Середній вік пацієнтів був $69,6 \pm 10,3$ років, маса тіла – $77,3 \pm 8,5$ кг; середній час з моменту отримання травми – $2,02 \pm 0,68$ години.

В умовах внутрішньовенного програмованого наркозу із штучною вентиляцією легенів на фоні введення міорелаксантів усім пацієнтам було проведено оперативне лікування: пункція або дренування плевральної порожнини за Бюлау, лапароцентез, лапаротомія, травматологічна корекція – металоостеосинтез, накладення апарата Ілізарова, стабілізація кісток таза, первинне хірургічне оброблення ран. Після переведення до відділення інтен-

сивної терапії усі пацієнти були екстубовані протягом першої доби перебування в стаціонарі. Обстежені пацієнти не мали достовірних відмінностей за представленими показниками і даними анамнезу. Всі вони одержували однаковий комплекс інтенсивної терапії, що включав інфузійну терапію, ентеральне і парентеральне харчування, антибіотикотерапію, антиоксиданти, антигіпоксанти, дезагреганти, антикоагулянти, противиразкові препарати, вітаміни, а для післяопераційної анальгезії пацієнти отримували комбінацію центрального інгібітору циклооксигенази (ЦОГ) інфулгана з периферійним інгібітором ЦОГ ревомоксикамом. Знеболення інфулганом починали на етапі введеної анестезії (інфузія 1 г препарату протягом 15 хв.). Наступне введення інфулгана виконували після закінчення загальної анестезії на фоні залишкової дії опіатів, введених під час операції. Тоді ж внутрішньом'язово вводили 15 мг ревомоксикама. Надалі інфузію інфулгана по 1 г призначали кожні 8 годин протягом 3 діб, ін'єкції ревомоксикама по 15 мг внутрішньом'язово 1 раз на добу також протягом 3 діб. При посиленні болю понад 30 балів за ВАШ додатково вводили 10 мг налбуфіну.

Дослідження проводилися на наступних етапах: 1) момент надходження; 2) 1 доба після операції; 3) 3 доба після операції; 4) 5 доба після операції; 5) 7 доба після операції. На цих етапах вивчався рівень больових відчуттів за візуальною аналоговою шкалою (ВАШ), з метою оцінки напруженості стресорних реакцій – концентрація маркерів стресу (глюкози і кортизолу), для контролю системної запальної відповіді (СЗВ) – концентрацію медіаторів СЗВ (інтерлейкіна 6 (IL-6), інтерлейкіна 8 (IL-8), ендотеліна – 1 (ET-1) і таких показників системи регуляції агрегатного стану крові (РАСК), як розчинний фібрин-мономерний комплекс (РФМК) і антитромбін III (АТ-III), враховувалися добова потреба в анальгетиках, частота їх введення, побічні ефекти препаратів для знеболення, тривалість ефективної анальгезії, а також взаємозв'язки між отриманими показниками.

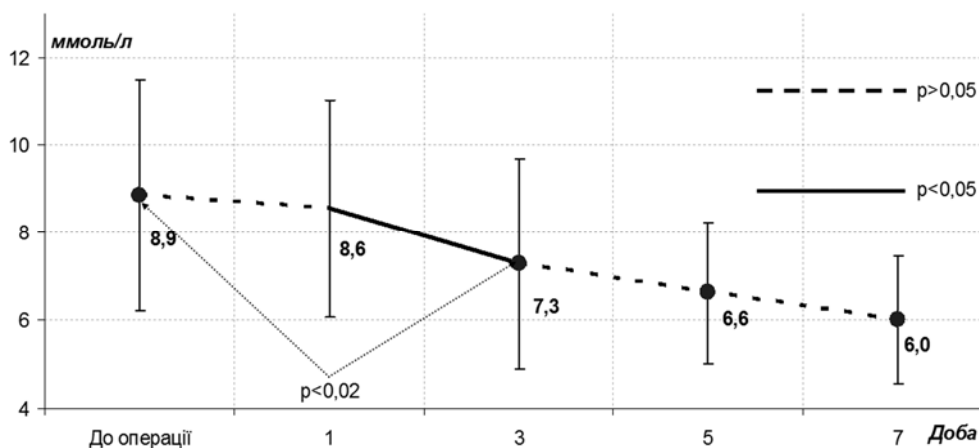


Рис. 1. Динаміка глікемії після операції у хворих

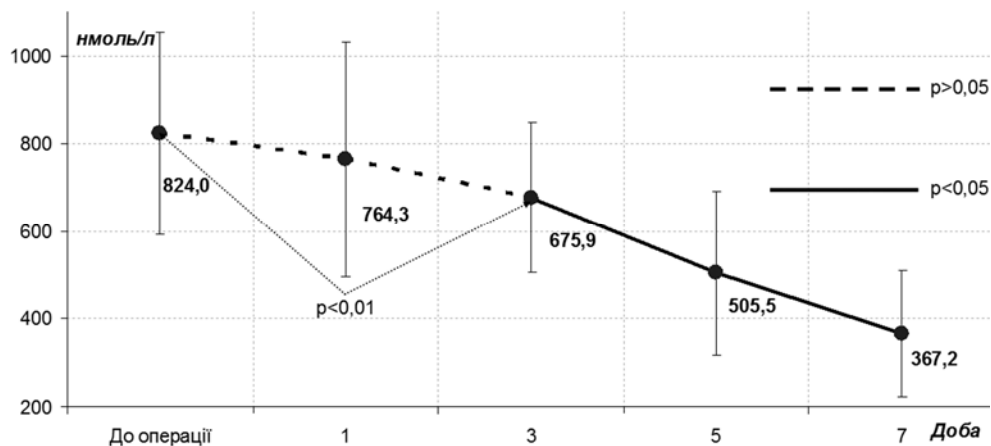


Рис. 2. Динаміка рівня кортизолу після операції у хворих

Усі досліді проводили у відповідності до Конвенції Ради Європи «Про захист прав людини і людської гідності в зв'язку з застосуванням досягнень біології та медицини: Конвенція про права людини та біомедицину (ETS № 164)» від 04.04.1997 р., і Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації (2008 р.).

Результати дослідження.

Ефективність післяопераційної аналгезії комбінацією інгібіторів ЦОГ

Потреба в додатковому знеболенні у пацієнтів виникала не часто, в основному у вечірній час. У 1 добу після операції 16 (50 %) хворим налбуфін вводився 1 раз на ніч, 2 (6,3 %) хворим – 2 рази і 1 (3,1 %) хворому 3 рази, таким чином середня доза налбуфіну в 1 добу у хворих склала $0,09 \pm 0,08$ мг/кг/доб. На 3 добу налбуфін вводився 7 (21,9 %) пацієнтам, з них трьом – 1 раз, чотирьом – 2 рази, середня доза в групі склала $0,04 \pm 0,08$ мг/кг/доб. Додаткові введення налбуфіну були потрібні хворим, що перенесли операції великого об'єму. Після 3 діб введення налбуфіну не було потрібно жодному хворому.

Кількість побічних ефектів, пов'язаних з налбуфіном, було мінімальне. У 1 добу після операції у 2 (6,3 %) хворих спостерігалася сонливість, у 1 (3,1 %) – помірна нудота, на 3 доби тільки у 1 (3,1 %) пацієнта спостерігалася сонливість. Всім цим пацієнтам була введена максимальна в даній групі доза налбуфіну. Ефекти, які можна було б розцінити як побічні ефекти інгібіторів ЦОГ, не спостерігалися. Мінімальна за добу спостереження частота дихальних рухів (ЧДР) коливалася від 12 до 16 хв^{-1} , максимальне рСО_2 – від 37 до 47 мм рт. ст.

Напруженість стресорних реакцій в післяопераційному періоді при застосуванні комбінації інгібіторів ЦОГ

Зміни глікемії при застосуванні інгібіторів ЦОГ показана на рис. 1.

У 1 добу після операції спостерігалася помірна стресорна гіперглікемія, її рівень складав $8,6 \pm 2,5$ ммоль/л. На 3 добу вона достовірно знизилася до $7,3 \pm 2,4$ ммоль/л ($p < 0,05$). З 5 доби зниження глікемії тривало, хоч і було вже недостовірним: її рівень на 5 добу складав $6,6 \pm 1,6$ ммоль/л, на 7 добу – $6,0 \pm 1,4$ ммоль/л.

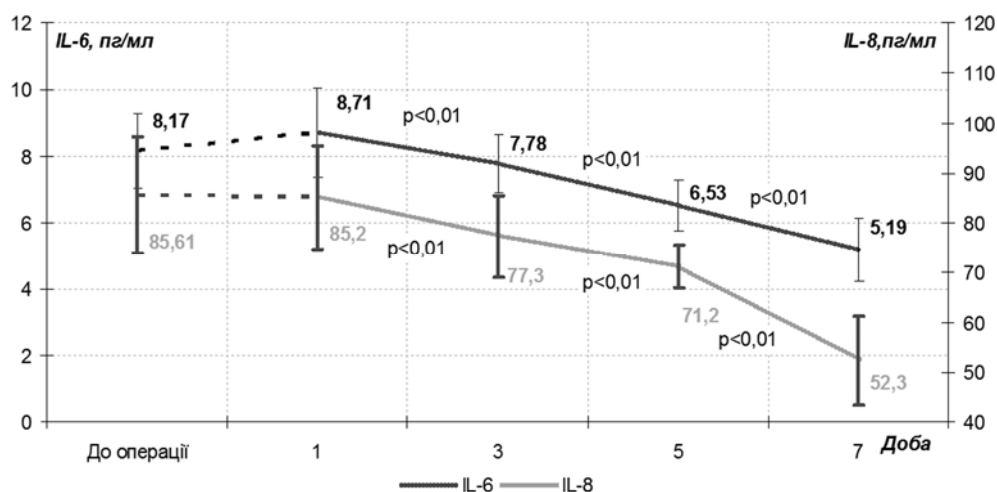


Рис. 3. Динаміка рівня інтерлейкінів 6 і 8 після операції у хворих

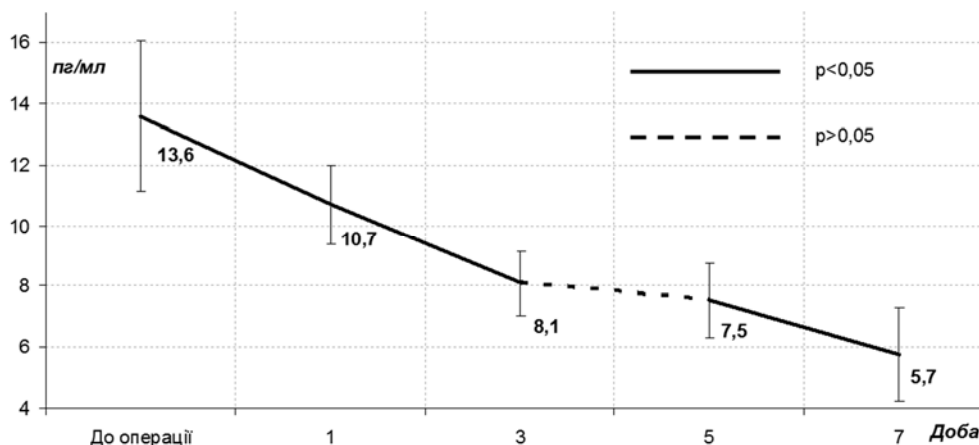


Рис. 4. Динаміка рівня ендотеліну 1 після операції у хворих

Рівень кортизолу в 1 добу склав 764 ± 268 нмоль/л, потім він знижувався впродовж подальшого спостереження (рис. 2). У 3 доби вміст кортизолу в крові знаходився на рівні 676 ± 172 нмоль/л ($p > 0,05$ в порівнянні з попереднім етапом), на 5 добу – 505 ± 187 нмоль/л ($p < 0,05$ в порівнянні з попереднім етапом), на 7 добу – 367 ± 145 нмоль/л ($p < 0,05$ в порівнянні з попереднім етапом).

Рівень маркерів системної запальної відповіді в післяопераційному періоді при застосуванні комбінації інгібіторів ЦОГ

В 1 добу після операції спостерігався помірний підйом рівнів IL-6 і IL-8 відповідно до $8,71 \pm 1,32$ і $85,2 \pm 10,3$ пг/мл (рис. 3).

На 3 добу після операції рівень обох інтерлейкінів достовірно знизився до $7,78 \pm 0,88$ і $77,3 \pm 8,2$ пг/мл відповідно ($p < 0,01$). На 5 добу вміст IL-6 склав $6,53 \pm 0,77$ пг/мл ($p < 0,01$), IL-8 – $71,2 \pm 4,3$ пг/мл ($p < 0,05$). До 7 доби ці показники продовжували достовірно знижуватися і досягли рівнів $5,19 \pm 0,98$ і $52,3 \pm 8,9$ пг/мл ($p < 0,05$). У 21 (65,6%) пацієнта вміст IL-6 нормалізувався, концентрація IL-8 нормалізувалася у 24 (75,0%), у решти хворих

ці показники перевищували норму не більше, ніж на 4%.

Вміст ET-1 у крові (рис. 4) вже в 1 доби після операції було достовірно нижче вихідного і складав $10,7 \pm 1,3$ пг/мл, до 3 діб продовжувалося достовірне зниження цього показника до $8,1 \pm 1,0$ пг/мл, на 5 добу суттєвих змін не відбулося ($7,5 \pm 1,2$ пг/мл), до кінці дослідження концентрація ET-1 нормалізувалася у переважної більшості пацієнтів і склала $5,7 \pm 1,5$ пг/мл.

Показники системи PACE в післяопераційному періоді при застосуванні комбінації інгібіторів ЦОГ

Концентрація РФМК в 1 добу після операції на фоні введення інгібіторів ЦОГ достовірно не відрізнялася від вихідної і складала $42,6 \pm 5,2$ мг/л (рис. 5). На 3 добу концентрація РФМК достовірно знизилася до $37,9 \pm 5,6$ мг/л, на 5 добу достовірних змін не відмічено ($36,2 \pm 3,8$ мг/л). На 7 добу після операції рівень РФМК ще достовірно знизився до $34,0 \pm 3,3$ мг/л, при цьому у жодного пацієнта він не перевищував норму.

Рівень АТ-III на 1 добу після операції не відрізнявся від вихідного і складав $69,7 \pm 6,8\%$, але вже на 3 добу він достовірно підвищився до

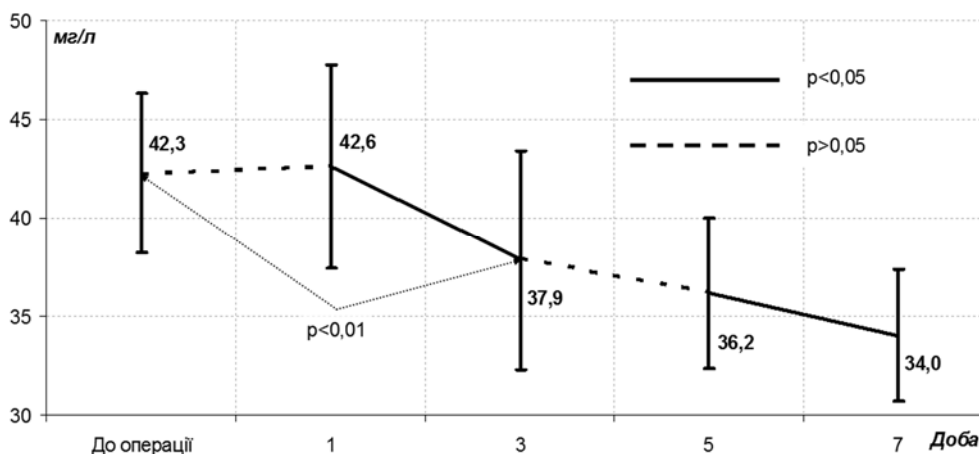


Рис. 5. Динаміка рівня РФМК після операції у хворих

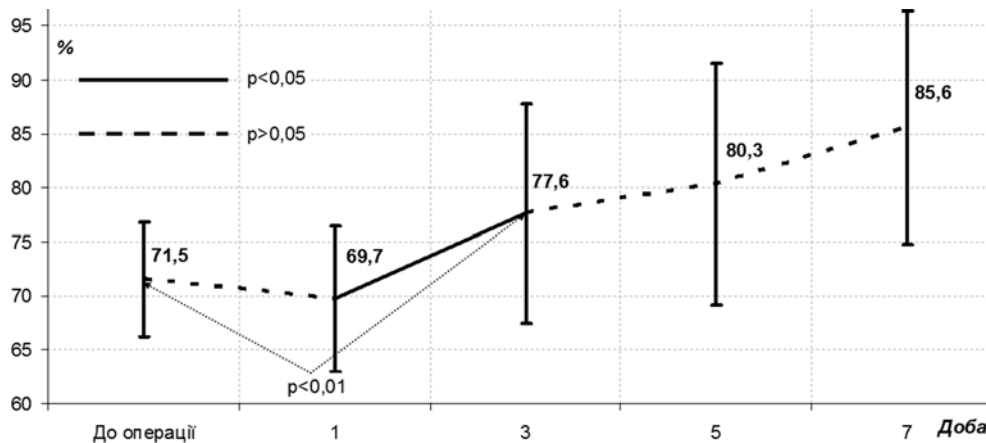


Рис. 6. Динаміка рівня РФМК після операції у хворих

77,6 ± 10,2%, надалі продовжував поступово підвищуватися до 80,3 ± 11,2% у 5 добу і до 85,6 ± 10,8% – на 7 добу, суттєво не відрізняючись від норми у жодного пацієнта (рис. 6).

Обговорення. *Потреба в знеболенні.* На фоні знеболення в післяопераційному періоді інгібіторами ЦОГ-2 і ЦОГ-3 потреба в опіатах була низькою. У 1 добу така необхідність виникла у 19 (59,4%) хворих, 16 з яких налбуфін вводився 1 раз, 2 пацієнтам – 2 рази і одному – 3 рази. На 3 добу налбуфін вводився лише 7 (21,9 %) хворим, з яких трьом – 1 раз, четверим – 2 рази. Надалі додаткового введення опіатів не потребував жоден хворий. Побічні ефекти, що спостерігалися, були зв'язані з використанням налбуфіну і відмічені тільки у 2 (6,3%) пацієнтів: у 1 добу у них мала місце сонливість, у одного з них – нудота, на 3 добу у цього ж пацієнта відмічена тільки сонливість, у решти хворих побічних ефектів, пов'язаних із знеболенням, не зафіксовано.

Напруженість стресорних реакцій. Динаміка рівня маркерів стресу (глюкози та кортизолу) була такою достатньою, що дозволяє говорити про рівну

аналгетичну силу комбінації інгібіторів ЦОГ і опіатних аналгетиків.

Вираженість СЗВ. Достовірне зниження рівнів цих медіаторів було зафіксовано вже після 1 доби післяопераційного періоду, і до кінця дослідження вони досягли практично нормального рівня.

Реакції системи РАСК. На фоні терапії інгібіторами ЦОГ в 1 добу після операції посилювання тенденції до гіперкоагуляції не відбулося, а, починаючи з 3 доби ця тенденція значно зменшилася, практично зникнувши на 5 добу.

Висновки. Таким чином, необхідність лише в малих дозах опіатів, та не у всіх випадках і лише в перші 3 доби після операції, зниження концентрації маркерів стресу на цьому фоні і достовірне зниження проявів СЗВ демонструють високу аналгетичну активність комбінації інгібіторів ЦОГ-2 і ЦОГ-3, основою якої є патогенетично обумовлений вплив на механізми СЗВ.

Перспективи подальших досліджень. В подальшому планується порівняти використання різних методів анальгезії у геронтологічних хворих з політравмою в післяопераційному періоді.

References

- Seleznev SA, Baghenko SF, Shapot YuB, Kurygin AA. *Travmaticheskaya bolezni i ee oslozhneniya*. SPb: Politehnika, 2004. 414 p. [Russian].
- Viktorov AP, Maltsev VI, Matveyeva EV, Logvina IA. *Pobochnye deystviya lekarstv v pozhilom i starcheskom vozraste. Ratsionalnaya farmakoterapiya*. 2007; 3 (04): 42-55. [Russian].
- Chepkij LP, Usenko LV. *Heriatrychna anesteziologiya ta reanimatsiya*. K: Zdorov'ya, 1994. 256 p. [Ukrainian].
- Volikov IA. *Sravnitel'naya otsenka razlichnykh variantov uprezhdayushchey analgezii pri operatsiyakh u gerontologicheskikh bolnykh. Bil, znebolyuvannya i intensivna terapiya*. 2008; 1: 48-53. [Russian].
- Aktual'ni problemy herontologiyi ta heriatriyi: materialy VII nauk konf molodykh vchenykh z mizhnar uchastyu, prysvyachenoyi pam'yati akademika VV Frol'kisa (Kyiv, 27 Jan 2006). K: In-t herontologiyi, 2009. 139 p. [Ukrainian].
- Skorokhod VM, Skorokhod TV. *Vikova fiziologiya ta valeologiya*. Kirovohrad: RVV KDPU im Vynnychenka, 2008. 224 p. [Ukrainian].
- Korkushko OV, Asanov EO, Pysaruk AV, Chyzhova VP, Chebotar'ov MD. *Vikovi osoblyvosti funktsiyi endoteliiu ta mikrotsyrkulyatsiyi u razi hipoksychnoho stresu. Krovoobih ta hemostaz*. 2007; 2: 15-9. [Ukrainian].
- Korkushko OV, Lishnevs'ka VYu, Duzhak HV. *Vikovi osoblyvosti funktsional'nogo stanu endoteliiu mikrosudyn. Krovoobih ta hemostaz*. 2007; 4: 5-11. [Ukrainian].
- Korkushko OV, Lishnevskaya VYu, Duzhak GV, et al. *Vozrastnyye izmeneniya reologicheskikh svoystv krovi i funktsionalnogo sostoyaniya endotelii pod vliyaniem normobaricheskoy gipoksii. Zhurn AMN Ukraine*. 2009; 15 (3): 488-99. [Russian].
- Korkushko OV. *Vozrastnyye izmeneniya serdechno-sosudistoy sistemy pri starenii: materialy Kh Nats kongresu kardiologiv Ukraine (Kyiv, 23-25 Sep 2009). Ukr kardiolog zhurnal*. 2009; 1: 233-7. [Russian].

УДК 616-001-031.14-083.88-089.168.1-085.212-053.9

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ КОМБИНАЦИИ ИНФУЛГАНА С РЕВМОКСИКАМОМ ДЛЯ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО ОБЕЗБОЛИВАНИЯ ГЕРОНТОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ С ПОЛИТРАВМОЙ

Долженко М. А., Хижняк А. А., Волкова Ю. В.

Резюме. Цель работы определение эффективности применения комбинации инфулгана с ревмокси- камом для послеоперационного обезболивания геронтологических больных с политравмой.

Было обследовано 32 пациента в возрасте старше 60 лет с наличием скелетной политравмы, кото- рые получали в качестве послеоперационного обезболивания комбинацию центрального ингибитора циклооксигеназы (ЦОГ) инфулгана с периферическим ингибитором ЦОГ ревмоксикамом. Исследование проводилось на 1, 3, 5 и 7 сутки после операции. Определяли уровень болевых ощущений по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), концентрацию маркеров стресса, медиаторов системного воспалительного ответа (СВО) и показателей системы регуляции агрегатного состояния крови (РАСК), учитывались суточ- ная потребность в анальгетиков, частота их введения, побочные эффекты препаратов для обезболива- ния, продолжительность эффективной анальгезии.

Обнаружили, что на фоне обезболивания потребность в опиатах была низкой. Побочные эффекты, наблюдавшиеся, были связаны с использованием налбуфина и отмечены только у 2 (6,3%) пациентов. Динамика уровня маркеров стресса (глюкозы и кортизола) была достаточной. На фоне анальгезии в 1 сутки после операции ужесточение тенденции к гиперкоагуляции не произошло, а, начиная с 3 суток эта тенденция значительно уменьшилась, практически исчезнув на 5 сутки.

Таким образом, необходимость лишь в малых дозах опиатов, снижение концентрации маркеров стресса на этом фоне и достоверное снижение проявлений СВО демонстрируют высокую анальгетиче- ской активностью комбинации ингибиторов ЦОГ-2 и ЦОГ 3.

Ключевые слова: анальгезия, геронтологические пациенты, политравма, ингибитор циклооксигена- зы, ревмаксикам.

UDC 616-001-031.14-083.88-089.168.1-085.212-053.9

Effectiveness of the Infulgan with Reumoxicam Combination for Postoperative Analgesia in Gerontologic Patients with Polytrauma

Dolzhenko M. O., Khizhniyak A. A., Volkova Yu. V.

Abstract. The purpose of the work was to determine the effectiveness of the infulgan with reumoxicam combination for postoperative analgesia in gerontologic patients with polytrauma.

Materials and methods. We examined 32 patients over the age of 60 with a skeletal polytrauma who re- ceived as a postoperative analgesic combination of a central cyclooxygenase inhibitor (COG) infulgan with a peripheral COG inhibitor reumoxicam. The study was conducted on 1st, 3rd, 5th and 7th days after surgery. The level of pain by the visual analog scale (VAS), the concentration of stress markers, the mediators of the sys- temic inflammatory response (SIR), and the parameters of the system of regulation of the aggregate state of the blood (RASB) were determined. We took into account the daily need for analgesics, the frequency of their ad- ministration, the side effects of drugs for anesthesia, and the duration of effective analgesia.

Results and discussion. It was discovered, that the need for opiates was low if analgesia was used. The observed side effects were related to the use of nalbuphine and were noted only in 2 (6.3%) patients: on the 1st day there was drowsiness and nausea. On the 3rd day these patients had only drowsiness. There were no side effects associated with analgesia in the rest of patients. The dynamics of the level of markers of stress (glucose and cortisol) was sufficient enough to suggest an equal analgesic effect of the combination of COG inhibitors and opiate analgesics. A significant decrease in the levels of these mediators was recorded after the 1st day of the postoperative period, and by the end of the study, they reached the normal level. On the background of COG inhibitor therapy, on the 1st day after the operation, the tendency to hypercoagulation did not increase, but, starting from the 3rd day, this trend significantly decreased, practically disappearing after the 5th day.

Conclusions. Thus, the need for only small doses of opiates during the first 3 days after surgery, the de- crease in the concentration of stress markers and a significant decrease in the manifestations of SIR show a high analgesic activity of the combination of COG-2 and COG-3inhibitors, the basis which is a pathogenetically determined influence on the mechanisms of SIR.

Keywords: analgesia, gerontologic patients, polytrauma, cyclooxygenase inhibitor, reumoxicam.

Стаття надійшла 28.11.2017 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs03.01.123

УДК 616.71-003.93.:577.95]:092 – 019.242

Івченко Д. В.¹, Мирошніков В. В.²

ОПТИМІЗАЦІЯ КІСТКОВОЇ РЕГЕНЕРАЦІЇ У ПАЦІЄНТІВ З ОСТЕОПОРОТИЧНИМИ КОМПРЕСІЙНИМИ ПЕРЕЛОМАМИ ТІЛ ГРУДНИХ І ПОПЕРЕКОВИХ ХРЕБЦІВ

¹Запорізький державний медичний університет, Кафедра травматології і ортопедії, Україна²Міська клінічна лікарня швидкої та медичної допомоги,
Відділення травматології з ліжками політравми, Запоріжжя, Україна

globalmedms@gmail.com

У дослідженні виявлено основні чинники, що детермінують розвиток порушень при компресійних переломах тіл хребців грудної та поперекової локалізації на тлі постменопаузального і сенильного остеопорозу для удосконалення прогностичних критеріїв захворювання на підставі комплексної оцінки клінічного перебігу захворювання та оптимізація лікування шляхом активізації репаративної регенерації кісткової тканини згідно проаналізованих літературних джерел.

Залежно від використаного методу лікування пацієнти були розділені на 3 групи: до групи 1 (контрольна група) були включені 20 хворих із компресійними переломами тіл хребців грудної та поперекової локалізації на тлі постменопаузального і сенильного остеопорозу, в лікуванні яких використовували стандартні методи терапії. Групу 2 (основна група) склали 20 хворих із компресійними переломами тіл хребців грудної та поперекової локалізації на тлі постменопаузального і сенильного остеопорозу, в лікуванні яких була використана також збагачена тромбоцитами плазма в доповнення до стандартних методів терапії.

На підставі отриманих результатів дослідження нами було розроблено алгоритм хірургічного лікування пацієнтів з патологічними переломами хребців на тлі остеопорозу. Вибір способу хірургічного лікування залежить від: типу перелому, рівня ушкодження, ступеня втрати мінеральної щільності кісткової тканини, ступеня деформації хребта, загального соматичного стану хворого, наявності стенозу хребетного каналу і ознак неврологічного дефіциту, вираженості больового синдрому.

Введення плазми, збагаченої тромбоцитами, в область кісткової рани скорочує тривалість процесу загоєння, на нашу думку, за рахунок виключення фази запалення, низької інтенсифікації фази формування тканиноспецифічних елементів, які у великій кількості присутні в тромбоцитарних факторах росту. З метою прискорення відновлення пош-

кодженої кістки ми застосували збагачену тромбоцитами плазму в доповнення до стандартної терапії та виявили позитивний її вплив при компресійних переломах тіл хребців грудної та поперекової локалізації на тлі постменопаузального і сенильного остеопорозу, що обґрунтовує доцільність її подальшого застосування в клінічній практиці.

Ключові слова: збагачена тромбоцитами плазма, репаративна регенерація, остеогенез, кісткове ремоделювання, мінеральний обмін, остеопороз.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дана робота є фрагментом НДР «Діагностика та лікування хворих з пошкодженнями та захворюваннями опорно-рухового апарату», № держ. реєстрації 0113U000796.

Вступ. Кістково-деструктивні процеси і травми тіл хребців грудної та поперекової локалізації складають значну частину патології даної локалізації. За етіологічними факторам, механізмами патогенезу і характером перебігу вони є дуже неоднорідною групою захворювань [1]. Оперативні втручання, які здійснюються з приводу компресійних переломів тіл хребців грудної та поперекової локалізації, виконуються в умовах складних топографічних взаємин та досить наближено до життєво важливих органів. Висока функціональна і соціальна значимість хребтового стовпа обумовлює необхідність не тільки максимально повного відновлення анатомічної цілості та функції органів і тканин, а й профілактики естетично несприятливих результатів [2].

Літературні дані і повсякденна клінічна практика свідчать про суттєві відмінності в перебігу репаративних процесів на тлі постменопаузального і сенильного остеопорозу. Травматологи постійно вивчають кісткову тканину, умови репаративної регенерації, йде пошук причин, які призводять до уповільнення або повної відсутності зрощення кісткових уламків. Загальновідомо, що певний відсоток компресійних переломів тіл хребців грудної та

поперекової локалізації на тлі постменопаузального і сенильного остеопорозу в процесі лікування ускладнюється уповільненою консолидацією, а в деяких випадках – незрощенням перелому або хибним суглобом, навіть при використанні сучасних методів лікування. Великі матеріальні витрати на лікування, повторні оперативні втручання, які в деяких випадках не призводять до лікування, тривала інвалідизація – це тільки деякі аспекти з цілого комплексу проблем медико-соціальної реабілітації таких потерпілих [3].

Профілактика розладів репаративного остеогенезу на тлі постменопаузального і сенильного остеопорозу, оптимізація умов його перебігу є актуальним завданням більшості вітчизняних і зарубіжних вчених. Існує велика кількість робіт, присвячених проблемі оптимізації процесів репаративної регенерації, однак переважно вони містять рішення біомеханічних проблем. Основою їх є стабільна фіксація і відновлення анатомічного співвідношення кісткових уламків. Для вирішення цих проблем проводиться робота по розробці великої кількості надкісткових, черезкісткових і внутрішньокісткових фіксаторів [4].

Останні роки увагу хірургів привертає збагачена тромбоцитами плазма (ЗТП) – плазма, в якій кількість тромбоцитів в кілька разів перевищує норму. Зазначений термін є правомірним при концентрації тромбоцитів від 700 тис. до 1 млн. в 1 мкл плазми [5]. В даний час ЗТП широко використовується в стоматології з гемостатичною метою, для прискорення регенерації тканин, зменшення утворення рубців, стимуляції ангіо- і остеогенезу. Перераховані особливості дії ЗТП обумовлені наявністю в альфа-гранулах тромбоцитів численних факторів росту та інших біологічно активних речовин. Слід зазначити, що відомості про використання ЗТП в інших областях хірургії та травматології вивчені не достатньо ретельно [6].

Найбільш доступним джерелом отримання аутогенних факторів росту є тромбоцити. Всі ці фактори знаходяться в альфа-гранулах тромбоцитів. Серед них – фактор росту тромбоцитів (PDGF – Platelet Derived Growth Factor), два трансформуючих фактора бета (TGF-beta, 1, 2 – Transforming Growth Factor), інсуліноподібний фактор росту (IGF – Insuline like Growth Factor), епідермальний фактор росту (EGF – Epidermal Growth Factor), фактор росту фібробластів (FGF – Fibroblasts Growth Factor), ендотеліальний фактор росту, антигепаринний фактор, фактор активації тромбоцитів [7].

Аутогенна тромбоцитарна маса стимулює утворення колагену, прискорює регенерацію шкіри і слизових, індукує рост судин, стимулює швидке і повноцінне утворення кісткової тканини, забезпечує гемостаз, зменшує біль, знижує ризик інфекцій-

них ускладнень, сприяє досягненню найкращих результатів оперативного втручання, запобігає післяопераційним ускладненням [8]. Вона може використовуватися для покриття ран м'яких тканин і заповнення кісткових дефектів. Аутогенна тромбоцитарна маса містить високу концентрацію тромбоцитів і фібриногену, а також лейкоцитів і макрофагів, що визначає дуже широкі показання до застосування в оториноларингології, кардіології, нейрохірургії, судинній хірургії, урології, гінекології, ортопедії, косметичної хірургії, офтальмології, загальної хірургії і стоматології [9].

Проте будучи потужним остеоіндуктором, аутогенна тромбоцитарна маса не володіє остеокондуктивними властивостями, що послужило підставою для проведення серії експериментів, в ході яких застосовувалися різні остеокондуктивні матеріали [10].

Дані, представлені в літературі з лікування переломів кісток з використанням плазми і фібрину, збагаченої тромбоцитами, неоднозначні, а іноді й суперечливі. Поряд з позитивними результатами, в науковій літературі представлені експериментальні та клінічні дані про неефективність використання ЗТП для лікування переломів і ускладнень після перелому. З одного боку, це пов'язано з особливостями отримання і використання різних концентрацій плазми збагаченої тромбоцитами, з іншого – застосуванням різних матриць спільно з плазмою (PRP) і фібрином (PRF), збагачених тромбоцитами [11, 12].

Існуючі та описані нами уявлення про перебіг процесів регенерації кістки в разі її перелому визначають характер і зміст стандартів їх лікування. Основу його складає фіксація уламків той чи інший спосіб і надання функціонального спокою пошкодженої кінцівці. Активація процесу регенерації досягається вилиттям крові в місце перелому, появою вогнища запалення. При цьому активність кальцієвого обміну, і вплив на його регулюючу роль враховується дуже слабо. Крім того, не досить активно використовуються природні чинники, що впливають на інтенсивність регенерації (плазма, яка збагачена тромбоцитами). Остання обставина пов'язана з недостатньою вивченістю механізмів її впливу на процеси регенерації кістки.

Мета дослідження – виявити основні чинники, що детермінують розвиток порушень при компресійних переломах тіл хребців грудної та поперекової локалізації на тлі постменопаузального і сенильного остеопорозу для удосконалення прогностичних критеріїв захворювання на підставі комплексної оцінки клінічного перебігу захворювання та оптимізація лікування шляхом активізації репаративної регенерації кісткової тканини.

Матеріали та методи досліджень. Залежно від використаного методу лікування пацієнти були розділені на 2 групи: до групи 1 (контрольна група)

були включені 20 хворих із компресійними переломами тіл хребців грудної та поперекової локалізації на тлі постменопаузального і сенильного остеопорозу, в лікуванні яких використовували стандартні традиційні методи. Групу 2 (основна група) склали 20 хворих із компресійними переломами тіл хребців грудної та поперекової локалізації на тлі постменопаузального і сенильного остеопорозу, в лікуванні яких була використана також збагачена тромбоцитами плазма в доповнення до звичайних методів терапії. Пацієнти обох груп проходили лікування у відділенні травматології з ліжками політравми міської клінічної лікарні швидкої та медичної допомоги м. Запоріжжя у 2016-2017 рр.

Групи були рівноцінні за віком, індексом маси тіла, за особливостями перебігу та рентгенологічними ознаками основного захворювання, а також за супутньою патологією та стандартною терапією.

Проводили клінічне обстеження хворих, оцінювали особливості проявів больового синдрому, функціональної активності. Також проводили інструментальні дослідження (рентгенографію, ультразвукове дослідження, магнітно-резонансну томографію), загальноклінічні лабораторні дослідження. Дослідження проводили до початку лікування, через 1, 6 і 12 місяців.

У лікуванні хворих 2 групи була застосована збагачена тромбоцитами плазма – концентрація біологічно активних молекул – фактори росту в плазмі, отриманої з власної крові пацієнта.

АСР System-метод концентрування ростових факторів для терапевтичного застосування. При цьому застосування подвійного шприца забезпечує отримання власної збагаченої плазми в закритій системі. У шприц набирають 15 мл венозної крові, на канюлю надягають червоний захисний ковпачок. Для забору крові рекомендується використовувати голку-метелик діаметром 18-20G. При використанні з антикоагулянтом перед центрифугуванням кров перемішують акуратними рухами шприца по колу.

Шприц поміщають в гніздо ротора центрифуги, в протилежне гніздо – противагу або другий шприц рівного об'єму. Здійснюється центрифугування протягом 5 хвилин при 1500 об / хв. Потім шприц витягується в вертикальному положенні, щоб плазма не перемішалася з осадженими еритроцитами. Для перенесення 3–5 мл плазми з великого зовнішнього шприца в малий внутрішній шприц повільно слід натиснути вниз на зовнішній шприц, одночасно повільно відтягуючи вгору поршень маленького внутрішнього шприца. Малий внутрішній шприц вигвинчують, надягають голку, після чого плазма буде готова до застосування – виконання ін'єкції. При використанні спільно з антикоагулянтом плазму використовувати до 4 год від моменту забору крові.

При вивченні процесів репараційного остеогенезу важливе значення мають дослідження специфічних маркерів кісткових метаболічних процесів. Основним структурним компонентом позаклітинного простору кісткової тканини є колагенові волокна. Серед методів оцінки стану кісткової тканини, зокрема інтенсивності процесів біосинтезу та розпаду колагену, метод визначення фракцій оксипроліну в сечі посідає одне з пріоритетних місць.

У нашому дослідженні за гендерною ознакою переважали жінки – 14 і 16 осіб відповідно в першій та другій групах (70 і 80%). За локалізацією більшість (12 і 13 осіб – 60 і 65%) склали ушкодження хребців перехідного груднопоясничного відділу хребта.

Основною скаргою у всіх пацієнтів був біль. Інтенсивність больового синдрому оцінювали за візуально-аналоговою шкалою ВАШ-100. При цьому на момент надходження в стаціонар середній бал за шкалою ВАШ склав $59,1 \pm 12,4$ та $62,2 \pm 13,8$ балів у першій та другій групах, що відповідало оцінці сильний біль. Тільки 1 та 2 хворих першої та другої груп (5 та 10%) не пред'являли скаргу на болі в області хребта.

За механізмом травми переважали низькоенергетичні пошкодження – 75 і 80% (15 і 16 пацієнтів у першій та другій групах відповідно), коли перелом відбувався під впливом незначного навантаження. Неврологічні порушення, як наслідок остеопоротичних переломів хребців, були виявлені у 5 і 7 (25 і 35%) пацієнтів. Дані порушення були представлені радикальним больовим синдромом з рівня перелому, а у деяких хворих відзначалися явища нижнього парапарезу з чутливими розладами.

Основна роль в діагностиці переломів хребців і верифікації остеопорозу належить променевим методам дослідження. До сих пір не втратив своєї актуальності рентгенологічний метод із виконанням стандартних спондилограм в 2-х проекціях. Даний метод дозволяє визначити рівень і характер перелому хребця, ступінь кіфотизації зламано хребця і сагітальний баланс всього хребта в цілому. Спіральне КТ хребта було проведено у 16 і 18 (80 і 90%) пацієнтів першої та другої груп відповідно. При проведенні КТ уточнювався рівень і характер пошкодження, кількість пошкоджених хребців, наявність і величину зміщення кісткових фрагментів пошкодженого хребця в просвіт хребетного каналу. Стеноз хребетного каналу виявлено у 4 і 6 постраждалих (20 і 30%). МРТ дослідження пошкодженого відділу хребта виконувалося у хворих із наявністю неврологічної симптоматики для визначення ступеня здавлення спинного мозку і його корінців, і коли була необхідність уточнення етіології патологічного перелому хребта.

Дня оцінки характеру перелому хребця і ступеня його руйнування в результаті травми використо-

увалася універсальна класифікація переломів хребта, запропонована Magerl F. та ін. (1994). За цієї класифікацією переломи хребта на тлі остеопорузу відносяться до пошкоджень типу А, коли відбувається перелом тіла хребця без пошкодження задніх структур. У більшості пацієнтів відзначалися пошкодження типу А1 (50 і 55%) і А2 (10 і 15%) без зміщення уламків, і лише у 40 і 30% хворих першої та другої груп відповідно відзначалися вибухові переломи типу А3.

Для діагностики остеопорузу використовувався метод двухенергетичної рентгенівської абсорбціометрії (DEXA), що вважається в даний час в усьому світі «золотим стандартом». Переважали пацієнти з Т-критерієм в межах від -2.5 до -3.5 SD – 53 (40 і 55%) хворих. Значна частина пацієнтів мала виражену ступінь остеопорузу (нижче -3.5 SD) – 6 і 7 (30 і 40%) хворих. При цьому, як у чоловіків, так і у жінок з віком зазначалося прогресування остеопорузу зі зниженням показників Т-критерію.

Для оцінки якості життя нами використовувалася адаптована версія загального міжнародного опитувальника EuroQol-5D. У більшості пацієнтів за всіма компонентами якості життя були проблеми середнього ступеня вираженості.

Усі досліді проводили у відповідності до Конвенції Ради Європи «Про захист прав людини і людської гідності в зв'язку з застосуванням досягнень біології та медицини: Конвенція про права людини та біомедицину (ETS № 164)» від 04.04.1997 р., і Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації (2008 р.). Кожен пацієнт підписував інформовану згоду на участь у дослідженні.

Аналіз нормальності розподілу оцінювали за критеріями Shapiro-Wilk (W), якому віддавали перевагу. Коли неможливо було відкинути нульову гіпотезу про статистично значущі відмінності розподілу перемінних від нормального, використовували непараметричні методи аналізу даних, а в інших випадках параметричні методи.

Дані представлені у вигляді середнього і стандартної помилки репрезентативності вибіркового середнього значення (у разі нормального розподілу), і у вигляді медіани і міжквартильного діапазону (25–75 перцентилі, при наявності відмінності від нормального розподілу). У разі розподілу, що відрізняється від нормального, або аналізу порядкових змінних використовували U-критерій Mann-Whitney для 2-х незв'язаних вибірок, для більшого числа вибірок – критерій Kruskal-Wallis H із подальшим порівнянням за Games-Howell. Порівняння двох груп проводили за допомогою критерію Wilcoxon.

Результати дослідження оброблені із застосуванням статистичного пакету ліцензійної програми «STATISTICA® for Windows 6.0» (StatSoftInc., № AXXR712D833214FAN5), а також «SPSS 17.0», «Microsoft Excel 2003». Окремі статистичні проце-

дури і алгоритми реалізовані у вигляді спеціально написаних макросів у відповідних програмах. Для всіх видів аналізу статистично значущими вважали відмінності при $p < 0.05$.

Результати дослідження та їх обговорення.

З точки зору морфології процесу можна виділити два етапи регенерації кісткової тканини: до першого етапу відноситься утворення регенерату, на цьому етапі розрізняють фазу утворення сполучнотканинної мозолі і фазу подальшого перетворення її в кісткову, до другого – перебудова первинної мозолі в остаточно. У літературі присутній і інший погляд на цей процес, коли виділяють п'ять етапів: 1 – утворення тканини, схожої з мезенхімою; 2 – диференціація клітинних елементів цієї тканини; 3 – утворення первинних кісткомозкових порожнин; 4 – перебудова провізорної мозолі; 5 – зворотний розвиток кісткової мозолі. Крім того, спираючись на морфологічні дані про загоєння кісткової рани, можна диференціювати шість стадій відновлення дефекту кістки: 1 – дестабілізація клітинних елементів; 2 – клітинна проліферація; 3 – диференціація різного виду тканин (хрящової, фібробластичної, остеобластичної, недиференційованої тканини, схожої на мезенхіму, і фібробластичної сполучної тканини); 4 – епігенез остеогенної тканини, коли всі види тканин шляхом прямої метаболізації і атипової енхондральної осифікації та остеοїдної модифікації переходять в остеοїдну тканину; 5 – спонгізація остеοїдної тканини і утворення остеонів; 6 – створення пластинчастої кістки.

В залежності від характеру навантажень змінюється характер утворення кісткової тканини: десмальний, хондрального і ангіогенний. У перших двох варіантах утворюються провізорні тканини (тканина-попередник), яка пізніше піддається перебудові в кісткову тканину, при третьому типі новостворена кісткова тканина утворюється безпосередньо навколо судин. Таким чином, можна фіксувати відсутність єдиної, загальноприйнятої точки зору з приводу трансформації тканин, що утворюються в процесі загоєння кісткових переломів і забезпечують відновлення дефекту.

Залишається актуальним припущення, що в регенерації кісткової тканини окрім гетерогенних клітинних джерел різної локалізації та походження, які мають різні потенціали до диференціювання і остеогенні можливості, беруть участь елементи кров'яного згустку – фіброцити, тромбоцити, гістіоцити, жирові клітини, перицити, остеокласти, клітини міелоїдного ряду, ендотеліоцити.

Термінологічно вірним вважається говорити про ЗТП при концентрації тромбоцитів від 700 тис. до 1 млн. в 1 мкл плазми, і при мінімальному вмісті в ній еритроцитів. Крім цього, повинні бути дотримані ще кілька необхідних умов. Це – стерильність матеріалу і морфологічно повноцінні тромбоцити.

Взаємозв'язок клінічних властивостей ЗТП із вмістом в ній великої кількості тромбоцитів підтверджується у багатьох дослідженнях. Їх висока концентрація в рані забезпечує велику кількість факторів росту і є необхідною умовою, як для ефективного гемостазу, так і для сприятливого перебігу процесу загоєння рани.

Сучасні методики отримання ЗТП є досить доскональними, вони дозволяють швидко отримати необхідну кількість матеріалу безпосередньо в операційній. До численних позитивних властивостей ЗТП відносяться: стимуляція міграції фібробластів і остеобластів, прискорення ревазуляризації і регенерації мезенхімальних тканин, зменшення кровотечі та зниження бактеріального обсіменіння. Застосування ЗТП дозволяє скоротити терміни росту і дозрівання кісткової тканини.

В результаті нашого клінічного спостереження ми отримали наступні результати. У I групі після проведеної вертебропластики всі хворі з перших днів відзначали регрес больового синдрому (порівняно з початковим рівнем), який тривав і надалі. Однак у хворих з переломами типу A1 і локалізацією в перехідній зоні (Th-L) у віддалені терміни зазначалося більше наростання деформації «цементованих» хребців, в зв'язку з чим, регрес больового синдрому був менш виражений.

У II групі у більшості хворих больовий синдром у спині суттєво регресував, що дозволило пацієнтам повернутися до звичного рівня фізичної активності. При рентгенологічному контролі після операції нами основна увага приділялася оцінці стабільності фіксації пошкодженого відділу хребта металоконструкцією і визначенню величин досягнутої під час операції корекції кіфотичної деформації тіл хребців.

У віддалені терміни після операції у хворих I і II груп відбувалася незначна втрата корекції кіфотичної деформації, яка не залежала від типу перелому, а в більшій мірі визначалася видом оперативного втручання. Так, при комбінації спондилосинтеза і вертебропластики наростання деформації в віддаленому періоді практично було відсутнє, на відміну від хворих із протяжним остеосинтезом, де показники клиноподібності та кіфозу у віддаленому періоді були достовірно гірше, за рахунок тривалої резорбції кісткової тканини навколо транспедикулярних гвинтів.

Основна втрата досягнутої корекції деформації після протяжного остеосинтезу хребта, як і при вертебропластиці, відзначається при переломах в перехідній зоні (Th-L). Після комбінованої фіксації суттєвих відмінностей між переломами на різних рівнях не відзначалося, що говорить на користь використання комбінації спондилосинтеза з вертебропластикою при локалізації переломів в цій зоні.

При оцінці якості життя у всіх групах хворих

після операцій відзначалося збільшення самооцінки за всіма компонентами, найбільш виражене в збільшених параметрах рухливості (переміщення в просторі) і зниженні болю і дискомфорту.

В процесі хірургічного лікування пацієнтів з патологічними переломами хребців на фоні остеопорузу нами виділено 3 групи ускладнень. До першої групи увійшли ускладнення, що виникли в ранньому післяопераційному періоді та пов'язані з процесом загоєння післяопераційної рани. Дані ускладнення зустрілися у одного хворого з першої та одного хворого з другої групи після виконаного протяжного спондилосинтезу хребта і були куповані консервативними заходами.

Вихід кісткового цементу в просвіт хребетного каналу, який потребував виконання ревізійної операції, стався лише у одного хворого після вертебропластики в першій групі. Після видалення цементу відзначався регрес неврологічної симптоматики з відновленням сили і чутливості в нижніх кінцівках.

У третю групу ми виділили ускладнення, пов'язані з розвитком нестабільності фіксації і виникненням міграції металоконструкції.

Серед пацієнтів із протяжною транспедикулярною фіксацією хребта у 2 та 3 пацієнтів першої та другої груп (4 і 6%) в ранньому післяопераційному періоді і у 2 хворих першої групи (4%) – в пізньому, розвинулася нестабільність остеосинтезу з явищами дислокації гвинтів в хребцях, що вимагало проведення повторних операцій з додатковим зміцненням транспедикулярних гвинтів в тілах хребців кістковим цементом.

При комбінованій пластиці з фіксацією хребців кістковим цементом лише у одного хворого (2%) першої групи у віддаленому періоді відзначалася міграція металоконструкції. Ускладнення було пов'язано з недостатнім введенням цементу навколо встановлених гвинтів екстрапедикулярним способом без формування повноцінної цементної «мантії».

Хороший результат лікування (повне або значне купірування больового синдрому, корекція деформації хребетного стовпа і відновлення його опорождатності, значне поліпшення якості життя, відсутність клінічних та рентгенологічних ознак нестабільності та міграції конструкцій) досягнуто у 10 і 14 хворих (50 і 70%) першої та другої груп відповідно.

Задовільний результат лікування (помірно виражений больовий синдром, збереження опорної функції хребта, незначне наростання деформації пошкодженого відділу хребта у віддалені терміни після оперативного лікування, відсутність ознак міграції металоконструкції) відзначений у 5 і 6 хворих (25 і 30%) першої та другої груп відповідно.

Незадовільний результат (наростання вертеброгенного больового синдрому, прогресування

деформації пошкодженого відділу, порушення опорної функції хребта, низький рівень фізичної активності і якості життя після операції, явища нестабільності фіксації і зміщення елементів металоконструкції) відзначений у 5 хворих (25%) першої групи. Основними причинами незадовільних результатів лікування були такі ускладнення: виходження цементу в просвіт хребетного каналу, нестабільність остеосинтезу хребта з міграцією конструкцій на тлі важкого прогресуючого остеопорозу.

Висновки та перспективи подальших досліджень. На підставі отриманих результатів дослідження нами було розроблено алгоритм хірургічного лікування пацієнтів з патологічними переломами хребців на тлі остеопорозу. Вибір способу хірургічного лікування залежить від: типу перелому, рівня ушкодження, ступеня втрати мінеральної щільності кісткової тканини, ступеня деформації

хребта, загального соматичного стану хворого, наявності стенозу хребетного каналу і ознак неврологічного дефіциту, вираженості больового синдрому.

Введення плазми, збагаченої тромбоцитами, в область кісткової рани скорочує тривалість процесу загоєння, на нашу думку, за рахунок виключення фази запалення, низької інтенсифікації фази формування тканиноспецифічних елементів, які у великій кількості присутні в тромбоцитарних факторах росту. З метою прискорення відновлення пошкодженої кістки ми застосували ЗТП в доповнення до стандартної терапії та виявили позитивний її вплив при компресійних переломах тіл хребців грудної та поперекової локалізації на тлі постменопаузального і сенильного остеопорозу, що обґрунтовує доцільність її подальшого застосування в клінічній практиці.

References

1. Shteynle AV. Posttraumatica reheneratsiya kostnoy tkani (chast 2). *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal*. 2010; 25 (1): 114–8. [Russian].
2. Marunich VV, Ipatov AV, Korobkin Yul, et al. *Osnovni pokazniki invalidnosti ta diyalnosti mediko-sotsialnikh ekspert-nikh komisiy Ukraini za 2011 rik: analitiko-informatsiyiniy dovidnik*. Za red RV Bohatirovoi. D: Porohi, 2012. 150 s. [Ukrainian].
3. Afaunov AA, Usikov VD, Ptashnikov DA, Takhmazyan KK, Dokish MYu. Eksperimentalnoe izuchenie stabilnosti bes-sementnoy i tsementnoy implantatsii transpedikulyarnykh vintov v pozvonki s ponizhennoy mineralnoy plotnostyu kostnoy tkani. *Travmatologiya i ortopediya Rossii*. 2010; 2: 97-101. [Russian].
4. Kholodkova OL, Tsyurupa OV, Badyin IYu. Porivnyalna kharakteristika patolohichnikh zmin u mizhkhrebtsevikh diskakh khvostovikh segmentiv shchuriv za umov modelyuvannya postynoi asimetrychnoi kompresiyi-distenziyi ta pislya korektsiyi zbahachenoyu trombocytami plazmoyu. *Zdobutki klinichnoi i eksperimentalnoi meditsini*. 2015; 4: 66-8. [Ukrainian].
5. Stanton T. High-concentrate PRP Promotes Healing in Long-Bone Nonunions. [digital resource]. Available from: https://www.aaos.org/News/The_Daily_Edition_of_AAOS_Now/2012/Wednesday_February_8/AAOS3_2_8/?ssopc=1.
6. Hatakeyama M, Beletti ME, Zanetta-Barbosa D, Dechichi P. Radiographic and histomorphometric analysis of bone healing using autogenous graft associated with platelet-rich plasma obtained by 2 different methods. *Oral Surg, Oral Med, Oral Pathol, Oral Radiol and Endod*. 2008; 105 (1): e13–e18. <https://doi.org/10.1016/j.tripleo.2007.07.033>.
7. Akeda K, An HS, Okuma M, Attawia M, Miyamoto K, Thonar EJ, Lenz ME, Sah RL, Masuda K. Platelet-rich plasma stimulates porcine articular chondrocyte proliferation and matrix biosynthesis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2006; 14 (12): 1272–80. PMID: 16820306. DOI: 10.1016/j.joca.2006.05.008.
8. Schwartz-Arad D, Levin L, Aba M. The use of platelet rich plasma (PRP) and platelet rich fibrin (PRP) extracts in dental implantology and oral surgery. *Refuat Hapeh Vehashinayim*. 2007; 24 (1): 51–55, 84. PMID: 17615992.
9. Civinini R, Macera A, Nistri L, Redl B, Innocenti M. The use of autologous blood-derived growth factors in bone regeneration. *Innocenti Clin. Cases Miner. Bone Metab*. 2011; 8 (1): 25-31. PMID: PMC3230920.
10. Zhao Y, Zhai W. Research progress of platelet-rich plasma in promoting bone regeneration and repairing. *Zhongguo Xiu Fu Chong Jian Wai Ke Za Zhi*. 2010; 24 (8): 1004–8. PMID: 20839454.
11. Chang T, Liu Q, Marino V, Bartold PM. Attachment of periodontal fibroblasts to barrier membranes coated with platelet-rich plasma. *Aust Dent J*. 2007; 52 (3): 227–33. <https://doi.org/10.1111/j.1834-7819.2007.tb00493.x>.
12. Chen L, Yang X, Huang G, Song D, Ye XS, Xu H, Li W. Platelet-rich plasma promotes healing of osteoporotic fractures. *Orthopedics*. 2013; 36 (6): e687-94. PMID: 23746028. DOI: 10.3928/01477447-20130523-10.

УДК 616.71-003.93.:577.95]:092 – 019.242

ОПТИМИЗАЦИЯ КОСТНОЙ РЕГЕНЕРАЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С ОСТЕОПОРОТИЧЕСКИМИ КОМПРЕССИОННЫМИ ПЕРЕЛОМАМИ ТЕЛ ГРУДНЫХ И ПОЯСНИЧНЫХ ПОЗВОНКОВ

Ивченко Д. В., Мирошников В. В.

Резюме. Цель исследования – выявить основные факторы, детерминирующие развитие нарушений при компрессионных переломах тел позвонков грудной и поясничной локализации на фоне постменопаузального и сенильного остеопороза для совершенствования прогностических критериев заболевания на

основании комплексной оценки клинического течения заболевания и оптимизация лечения путем активизации репаративной регенерации костной ткани согласно проанализированных литературных источников.

В зависимости от использованного метода лечения, пациенты были разделены на 3 группы: в группу 1 (контрольная группа) были включены 20 больных с компрессионными переломами тел позвонков грудной и поясничной локализации на фоне постменопаузального и сенильного остеопороза, в лечении которых использовали стандартные методы терапии. Группу 2 (основная группа) составили 20 больных с компрессионными переломами тел позвонков грудной и поясничной локализации на фоне постменопаузального и сенильного остеопороза, в лечении которых была использована также обогащенная тромбоцитами плазма в дополнение к стандартным методам терапии.

На основании полученных результатов исследования нами был разработан алгоритм хирургического лечения пациентов с патологическими переломами позвонков на фоне остеопороза. Выбор способа хирургического лечения зависит от: типа перелома, уровня повреждения, степени потери минеральной плотности костной ткани, степени деформации позвоночника, общего соматического состояния больного, наличия стеноза позвоночного канала и признаков неврологического дефицита, выраженности болевого синдрома.

Введение плазмы, обогащенной тромбоцитами, в область костной раны сокращает продолжительность процесса заживления, по нашему мнению, за счет исключения фазы воспаления, низкой интенсификации фазы формирования тканеспецифических элементов, которые в большом количестве присутствуют в тромбоцитарных факторах роста. С целью ускорения восстановления поврежденной кости мы применили обогащенную тромбоцитами плазму в дополнение к стандартной терапии, и обнаружили положительное ее влияние при компрессионных переломах тел позвонков грудной и поясничной локализации на фоне постменопаузального и сенильного остеопороза, что обосновывает целесообразность дальнейшего применения в клинической практике.

Ключевые слова: обогащенная тромбоцитами плазма, репаративная регенерация, остеогенез, костное ремоделирование, минеральный обмен, остеопороз.

UDC 616.71-003.93.:577.95]:092 – 019.242

Optimization of Bone Regeneration in Patients with Osteoporotic Compression of Fractures of Vertebral Bodies of Thoracic and Lumbar Localization

Ivchenko D. V., Miroshnikov V. V.

Abstract. *The purpose of the article* is to identify the main factors that determine the development of disorders in compression fractures of vertebral bodies of thoracic and lumbar localization on the background of postmenopausal and senile osteoporosis. This study was initiated for improving the prognostic criteria of the disease on the basis of an integrated assessment of the clinical course of the disease and optimizing treatment by activating reparative bone tissue regeneration according to the analyzed literature sources.

Materials and Methods. Depending on the used treatment method, patients were divided into 3 groups: in group 1 (control group) there were 20 patients with compression fractures of vertebrae of thoracic and lumbar localization against a background of postmenopausal and senile osteoporosis, where we used standard methods of therapy. Group 2 (main group) consisted of 20 patients with compression fractures of vertebrae of thoracic and lumbar localization on the background of postmenopausal and senile osteoporosis, in the treatment of which platelet-rich plasma was also used in addition to standard methods of therapy.

Results and Discussion. Based on the obtained results of the study, we developed an algorithm for surgical treatment of patients with pathological vertebral fractures on the background of osteoporosis. The choice of the method of surgical treatment depends on: the type of fracture, the level of damage, the degree of loss of bone mineral density, the degree of deformation of the spine, the general somatic state of the patient, the presence of stenosis of the spinal canal and signs of neurological deficit, the severity of the pain syndrome.

The introduction of platelet-rich plasma to the area of the bone wound shortens the duration of the healing process, in our opinion, by eliminating the phase of inflammation, low intensification of the phase of formation of tissue-specific elements that are present in large amount in platelet growth factors.

Conclusions. In order to accelerate the restoration of damaged bone, we used a platelet-rich plasma in addition to standard therapy, and found a positive effect on compressive fractures of the thoracic and lumbar vertebrae against the background of postmenopausal and senile osteoporosis, which justifies the advisability of further use platelet-rich plasma in clinical practice.

Keywords: Platelet-Rich Plasma, reparative regeneration, osteogenesis, bone remodeling, mineral metabolism, osteoporosis.

Стаття надійшла 27.11.2017 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs03.01.130

УДК [616.12-005.4-056.257-005.1/2]:577.175.852:575.174.088.7

Кадикова О. І.

ГЕНДЕРНІ ОСОБЛИВОСТІ РОЗПОДІЛУ ПОЛІМОРФІЗМІВ ГЕНІВ РЕНІН-АНГІОТЕНЗИН-АЛЬДОСТЕРОНОВОЇ СИСТЕМИ У ХВОРИХ НА ІШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ Й ОЖИРІННЯ

Харківський національний медичний університет, Україна

kadykova.olga1985@gmail.com

У статті оцінено гендерні особливості розподілу поліморфізмів генів ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, а саме ангіотензиногену та β_2 -адренорецепторів у хворих на ішемічну хворобу серця й ожиріння. Із метою дослідження проведено комплексне обстеження 222 хворих з ішемічною хворобою серця й ожирінням. Групу порівняння склали 115 хворих на ішемічну хворобу серця з нормальною масою тіла. До контрольної групи увійшло 35 практично здорових осіб. Дослідження алельних поліморфізмів Met235Thr гена ангіотензиногену, Gln27Glu гена β_2 -адренорецепторів проводили методом полімеразної ланцюгової реакції з електрофоретичної детекцією результатів з використанням наборів реактивів «SNP-ЕКСПРЕС» виробництва ТОВ НВФ «Літех» (РФ). За результатами дослідження встановлено, що на розподіл частоти алелів і генотипів поліморфізмів генів Gln27Glu гена β_2 -адренорецепторів у хворих на ішемічну хворобу серця й ожиріння статі не мала впливу. Патологічні алель Т поліморфного локусу M235T гена ангіотензиногену у хворих на ішемічну хворобу серця й ожиріння був асоційован з чоловічою статтю.

Ключові слова: поліморфізм генів ангіотензиногену, β_2 -адренорецепторів, гендер, ішемічна хвороба серця, ожиріння.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота є частиною науково-дослідної роботи кафедри внутрішньої медицини № 2 і клінічної імунології та алергології Харківського національного медичного університету МОЗ України «Нейрогуморальні ефекти у прогресуванні хронічної серцевої недостатності у хворих на артеріальну гіпертензію та ішемічну хворобу серця з дисфункцією нирок та анемічним синдромом», № державної реєстрації 0111U001395.

Вступ. Гендерні особливості перебігу ішемічної хвороби серця (ІХС), особливо за умов поєднаного перебігу з ожирінням, – одне із ключових питань кардіології, яке необхідно враховувати при

діагностиці та лікуванні пацієнтів чоловічої та жіночої статі [4–6].

У цілому жінки хворіють на ІХС на 10–15 років пізніше, ніж чоловіки. Разом з тим на теперішній час у зв'язку зі збільшенням тривалості життя населення ІХС, у тому числі – її гострі прояви – стають все більш характерними і частими для жінок. І у зв'язку із загальним постарінням населення на сьогодні ІХС є найбільш важливою причиною смертності та інвалідності серед жінок старшого віку, значно перевищуючи ці показники при раку молочної залози [3]. Пацієнтки з ІХС – жінки мають суттєві відмінності в клінічній картині захворювання, у них спостерігаються певні особливості діагностики, що при низькій націленості на цю патологію створює ще більші діагностичні труднощі. Інша проблема – те, що переважно рекомендації щодо лікування ІХС одержано для хворих чоловічої статі, і не до кінця відомо, чи можуть одержані дані екстраполюватись в жіночу популяцію [7].

Вивченню перебігу ІХС у хворих із коморбідним ожирінням у залежності від статі присвячено чимало робіт [1, 2, 4, 5].

Вищенаведене обумовлює значущість досліджень у цьому напрямку, проте проведений аналіз літературних джерел не виявив робіт щодо гендерних аспектів дистрибуції алелів і генотипів генів, що беруть участь у патогенезі ІХС й ожиріння.

Мета дослідження – оцінити гендерні особливості розподілу поліморфізмів генів ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, а саме ангіотензиногену та β_2 -адренорецепторів у хворих на ішемічну хворобу серця й ожиріння.

Матеріали та методи дослідження. Із метою дослідження проведено комплексне обстеження 222 хворих з ІХС й ожирінням, які перебували на лікуванні в кардіологічному відділенні КЗОЗ Харківської міської клінічної лікарні № 27, яка є базовим лікувальним закладом кафедри внутрішньої медицини № 2 і клінічної імунології та алергології Харківського національного медичного університету МОЗ України. Групу порівняння склали 115 хворих

на ІХС з нормальною масою тіла. До контрольної групи увійшло 35 практично здорових осіб. У дослідження не включали хворих з важкою супутньою патологією органів дихання, травлення, нирок та осіб з онкологічними захворюваннями.

Діагноз встановлювався у відповідності з діючими наказами МОЗ України.

Дослідження алельних поліморфізмів Met23-5Thr гена ангіотензиногену (АТГ), Gln27Glu гена β_2 -адренорецепторів проводили методом полімеразної ланцюгової реакції з електрофоретичної детекцією результатів з використанням наборів реактивів «SNP-ЕКСПРЕС» виробництва ТОВ НВФ «Літех» (РФ). Виділення ДНК з цільної крові виконували за допомогою реагенту «ДНК-експрес-кров» виробництва ТОВ НВФ «Літех» (РФ) відповідно до інструкції. Правильність розподілу частот генотипів визначалася відповідністю рівноваги Харді-Вайнберга ($p_i^2 + 2p_i p_j + p_j^2 = 1$). Згідно Гельсінкської декларації Всесвітньої медичної асоціації (2008 р.) та 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 04.04.1997р. всі пацієнти були поінформовані про проведення клінічного дослідження, і дали згоду на визначення поліморфізму досліджуваного гена.

Отримані результати представлені у вигляді середнього значення $\pm$ стандартне відхилення від середнього значення ($M \pm m$). Статистичну обробку даних здійснювали за допомогою пакета Statistica, версія 6,0. Оцінку відмінностей між групами при розподілі, близькому до нормального, проводили за допомогою критерію Пірсона. Статистично достовірними вважали відмінності при $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення.

Розподіл частот генотипів поліморфного локусу M235T гена АТГ у залежності від статі відповідав очікуваному при рівновазі Харді-Вайнберга. Результати дослідження розподілу частоти алелів і генотипів поліморфного локусу M235T гена АТГ за гендерним принципом представлені на **рис. 1, 2, 3, 4**.

За результатами нашого дослідження більшість чоловіків – носії алеля Т, а саме 59 осіб, що склало 54,29%. Носіями алеля М є 46 чоловіків (45,71%). Чоловіча стать мала наступний вплив на розподіл генотипів поліморфного локусу M235T гена АТГ: генотип Т/Т мали 29 осіб (27,62%), Т/М – 52 (49,52%), М/М – 24 (22,86%).

Серед обстежених жінок алель Т мали 57 пацієнок (48,72%), а алель М – 60 (51,28%). У жінок генотип Т/Т зустрічався в 28,21% випадків, Т/М – у 40,17%, М/М – у 31,62%.

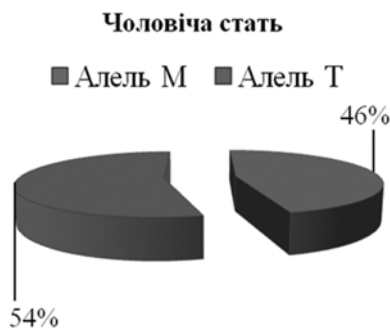


Рис. 1. Розподіл частоти алелів поліморфного локусу M235T гена АТГ у чоловіків



Рис. 2. Розподіл частоти генотипів поліморфного локусу M235T гена АТГ у чоловіків



Рис. 3. Розподіл частоти алелів поліморфного локусу M235T гена АТГ у жінок



Рис. 4. Розподіл частоти генотипів поліморфного локусу M235T гена АТГ у жінок

Таблиця 1 – Розподіл частоти алелів і генотипів поліморфного локусу M235T гена АТГ у хворих на ІХС й ожиріння залежно від статі

Генетичні маркери	Чоловіки (n = 105)	Жінки (n = 117)	Контрольна група (n = 35)
Алель Т	59 (54,29%)*	57 (48,72%)	14 (40%)
Алель М	46 (45,71%)*	60 (51,28%)	21 (60%)
Т/М	52 (49,52%)	47 (40,17%)	17 (48,57%)
Т/Т	29 (27,62%)*	33 (28,21%)*	5 (14,28%)
М/М	24 (22,86%)*	37 (31,62%)	13 (37,14%)

Примітка: * – вірогідність відмінностей між групою порівняння та контрольною групою ($p < 0,05$).

У чоловіків вірогідно частіше відзначалось носійство алеля Т у порівнянні з контрольною групою на 14,29% і рідше алеля М ($p < 0,05$) (табл. 1). У жінок мала місце лише тенденція до збільшення частоти виявлення алеля Т і зменшення – алеля М, проте вірогідних відмінностей знайдено не було.

Генотип Т/Т зустрічався вірогідно частіше у жінок і чоловіків на 13,93% і 13,34% ніж у осіб контрольної групи. Генотип М/М вірогідно рідше зустрічався у чоловіків на 14,28% у порівнянні з контрольною групою. Вірогідних відмінностей щодо розподілу частоти алелів і генотипів поліморфного локусу M235T гена АТГ у хворих на ІХС й ожиріння залежно від статі виявлено не було.

Таблиця 2 – Розподіл частоти алелів і генотипів поліморфного локусу Gln27Glu гена β_2 -адренорецепторів у хворих на ІХС й ожиріння залежно від статі

Генетичні маркери	Чоловіки (n = 105)	Жінки (n = 117)	Контрольна група (n = 35)
Алель С	27 (25,71%)*	29 (24,79%)*	16 (45,71%)
Алель G	78 (74,29%)*	88 (75,21%)*	19 (54,29%)
Генотип C/G	33 (31,43%)	39 (33,33%)	15 (42,86%)
Генотип C/C	35 (33,33%)	36 (30,77%)	14 (40%)
Генотип G/G	37 (35,24%)*	42 (35,9%)*	6 (17,14%)

Примітка: * – вірогідність відмінностей між групою порівняння та контрольною групою ($p < 0,05$).

Отже, патологічний алель Т поліморфного локусу M235T гена АТГ у хворих на ІХС й ожиріння був асоційований із чоловічою статтю. У чоловіків мало місце виснаження протекторних можливостей алеля М, тоді як у жінок патологічні перебудови поліморфного локусу M235T гена АТГ мали компенсований характер.

Результати розподілу поліморфізму Gln27Glu гена β_2 -адренорецепторів у хворих на ІХС й ожиріння залежно від статі представлені на рис. 5, 6, 7, 8.

Серед хворих на ІХС й ожиріння носіями алеля С поліморфізму Gln27Glu гена β_2 -адренорецепторів були 27 чоловіків і 29 жінок, що дорівнювало



Рис. 5. Розподіл частоти алелів поліморфізму Gln27Glu гена β_2 -адренорецепторів у чоловіків

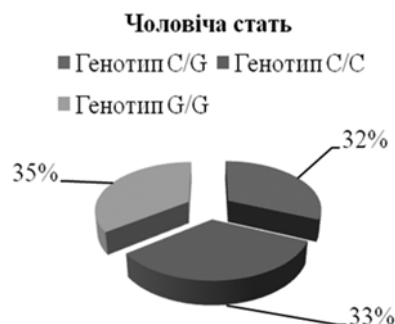


Рис. 6. Розподіл частоти генотипів поліморфізму Gln27Glu гена β_2 -адренорецепторів у чоловіків



Рис. 7. Розподіл частоти алелів поліморфізму Gln27Glu гена β_2 -адренорецепторів у жінок



Рис. 8. Розподіл частоти генотипів поліморфізму Gln27Glu гена β_2 -адренорецепторів у жінок

25,71% і 24,79%, алеля G – 78 і 88 осіб (74,29% і 75,21%) відповідно.

У чоловіків генотип C/G зустрічався в 31,43% випадків, генотип C/C – у 33,33%, а генотип G/G – у 35,24%. Генотип C/G мали 39 жінок (33,33%), C/C – 36 (30,77%), G/G – 42 (35,9%).

Нами встановлено, що чоловіки, хворі на ІХС й ожиріння, на 20%, а жінки на 20,92% вірогідно рідше були носіями алеля C, ніж особи контрольної групи ($p < 0,05$) (табл. 2). Алель G зустрічався вірогідно частіше у чоловіків і жінок, хворих на ІХС й ожиріння, ніж у контрольній групі ($p < 0,05$).

Генотип G/G зустрічався частіше у чоловіків і жінок, ніж в осіб контрольної групи на 18,1% і 18,76% відповідно ($p < 0,05$).

Вірогідних відмінностей щодо розподілу генотипів C/G і C/C поліморфного локусу Gln27Glu гена β_2 -адренорецепторів у хворих на ІХС й ожиріння залежно від статі в порівнянні з групою контролю встановлено не було.

Порівняльний аналіз розподілу частоти алелів і генотипів поліморфного локусу Gln27Glu гена β_2 -

адренорецепторів у хворих на ІХС й ожиріння залежно від статі не виявив вірогідних відмінностей.

Таким чином, на розподіл частот алелів і генотипів поліморфного локусу Gln27Glu гена β_2 -адренорецепторів у хворих на ІХС й ожиріння не вплинула стать пацієнтів.

Висновки

1. На розподіл частоти алелів і генотипів поліморфізмів генів Gln27Glu гена β_2 -адренорецепторів у хворих на ішемічну хворобу серця й ожиріння стать не мала впливу.
2. Патологічні алель Т поліморфного локусу M235T гена ангіотензиногену у хворих на ішемічну хворобу серця й ожиріння був асоційован з чоловічою статтю.

Перспективи подальших досліджень. Перспективи подальших досліджень полягають у визначенні гендерних особливостей розподілу поліморфізмів генів, що беруть участь у розвитку імунного запалення у хворих на ішемічну хворобу серця з супутнім ожирінням.

References

1. Sklyarov YeYa, Barnett OYu, Kurlyak NV. Henderni osoblyvosti zmin funktsionalnoho stanu pechinky u khvorykh na ishemichnu khvorobu sertsya v poyednanni z nealkoholnoyu zhyrovoyu khvoroboyu pechinky na tli pryomu atorvas-tatynu. *Bukovynskyi medychnyi visnyk*. 2016; 20 (78): 158-61. [Ukrainian].
2. Kravchun PP. Henderni ta vikovi osoblyvosti remodeluvannya sertsya u khvorykh z postinfarktnym kardiosklerozom, tsukrovym diabetom 2 typu ta ozhyrinnyam. *Mizhnarodnyi endokrynologichnyi zhurnal*. 2015; 2 (66): 20–5. [Ukrainian].
3. Milcent C, Dormont B, Durand-Zaleski I, Steg PG. Gender differences in hospital mortality and use of percutaneous coronary intervention in acute myocardial infarction: microsimulation analysis of the 1999 Nationwide french hospitals database. *Circulation*. 2007; 115: 833-9. PMID: 17309933. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.664979.
4. Regitz-Zagrosek V, Oertelt-Prigione S, Prescott E, Franconi F, Gerds E, Foryst-Ludwig A, Maas AH, Kautzky-Willer A, et al. Gender in cardiovascular diseases: impact on clinical manifestations, management and outcomes. *Eur Heart J*. 2016 Jan; 37 (1): 24-34. PMID: 26530104. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv598.
5. Schenck-Gustafsson K, DeCola PR, Pfaff DW, Pisetsky DS. *Handbook of Clinical Gender in Medicine*. Basel: Karger, 2012. p 1-16.
6. Oertelt-Prigione S, Regitz-Zagrosek V. *Sex and Gender Aspects in Clinical Medicine*. London: Springer Verlag, 2011. 63 p.
7. Lam CS, Carson PE, Anand IS, et al. Sex Differences in Clinical Characteristics and Outcomes in Elderly Patients With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction: The Irbesartan in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction (I-PRESERVE) Trial. *Circ Heart Fail*. 2012; 5 (5): 571–8. PMID: PMC4768740. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.112.970061.

УДК [616.12-005.4-056.257-005.1/2]:577.175.852:575.174.088.7

ГЕНДЕРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ РАСПРЕДЕЛЕНИЯ ПОЛИМОРФИЗМОВ ГЕНОВ РЕНИН-АНГИОТЕНЗИН-АЛЬДОСТЕРОНОВОЙ СИСТЕМЫ У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА И ОЖИРЕНИЕМ

Кадыкова О. И.

Резюме. В статье оценены гендерные особенности распределения полиморфизмов генов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, а именно ангиотензиногена и β_2 -адренорецепторов у больных ишемической болезнью сердца и ожирением. С целью исследования проведено комплексное обследование 222 больных с ишемической болезнью сердца и ожирением. Группу сравнения составили 115 больных ишемической болезнью сердца с нормальной массой тела. В контрольную группу вошло 35 практически здоровых лиц. Исследование аллельных полиморфизмов Met235Thr гена ангиотензиногена, Gln27Glu гена β_2 -адренорецепторов проводили методом полимеразной цепной реакции с электрофоретической детекцией результатов с использованием наборов реактивов «SNP-ЭКСПРЕСС» производства ООО НПФ «Литех» (РФ). Согласно результатам исследования установлено, что на распределение частоты аллелей и генотипов полиморфизмов генов Gln27Glu гена β_2 -адренорецепторов у больных ишемической болезнью

сердца и ожирением пол не имел влияния. Патологические аллель Т полиморфного локуса M235T гена ангиотензиногена у больных ишемической болезнью сердца и ожирением был ассоциирован с мужским полом.

Ключевые слова: полиморфизм генов ангиотензиногена, β_2 -адренорецепторов, гендер, ишемическая болезнь сердца, ожирение.

UDC [616.12-005.4-056.257-005.1/2]:577.175.852:575.174.088.7

Gender Specific Distribution of Polymorphisms of Genes of Renin-Angiotensin-Aldosterone System in Patients with Coronary Artery Disease and Obesity

Kadykova O.

Abstract. *The purpose of article was to evaluate gender features of distribution of polymorphisms of genes of renin-angiotensin-aldosterone system in patients with coronary artery disease and obesity.*

Materials and methods. We conducted a comprehensive examination of 222 patients with a coronary artery disease (CAD) and obesity. The diagnosis was established according to the existing orders of the Ministry of Healthcare of Ukraine. The research of the allelic polymorphism Met235Thr of the ATG gene, Gln27Glu of the β_2 -adrenoreceptor gene was conducted by PCR method with electrophoretic detection of results with the use of sets of reactants of "SNP-EKSPRESS" of production of CJSC "Sintol" (Russian Federation). Correctness of frequencies of genotypes distribution was defined by compliance of equilibrium of G. Hardy – V. Weinberg ($p_i^2 + 2 p_i p_j + p_j^2 = 1$). According to the Helsinki declaration all patients were informed on conduct of clinical trial and agreed to definition of a polymorphism of the studied gene. Statistical data handling was realized by means of Statistic packet, version 6.0. Statistically authentic distinctions were in case of $p < 0.05$.

Results and discussion. According to the results of our study, most men were carriers of the allele T, namely 59 people, who comprised 54.29%. Carriers of allele M were 46 men (45.71%). The male sex had the following effect on the distribution of genotypes of the polymorphic locus M235T of the ATG gene: the genotype T/T had 29 individuals (27.62%), T/M – 52 (49.52%), M/M – 24 (22.86%).

Among the examined women, allele T had 57 patients (48.72%), and the allele M – 60 (51.28%). The genotype T/T occurred in women in 28.21% of cases, T/M – 40.17%, M/M – 31.62%. Men were more likely to be carriers of allele T than controls (14.29%) and less allele M ($p < 0.05$). There was only a tendency to increase the detection frequency of the allele T and decrease the allele M, but no probable differences were found in women. The T/T genotype was more likely to be found in women and men by 13.93% and 13.34% than in the control group. The M/M genotype was less likely to be found in men by 14.28% compared with the control group. Among patients with CAD and obesity with carriers of the allele, the β_2 -adrenoreceptor gene of Gln27Glu polymorphism was 27 males and 29 females, equal to 25.71% and 24.79% respectively, allele G was possessed by 78 and 88 (74.29% and 75.21%).

Men had the genotype C/G in 31.43% of the cases, the genotype C/C – 33.33%, and the genotype G/G – 35.24%. Genotype C/G had 39 women (33.33%), genotype C / S – 36 of the examined (30.77%), genotype G/G – 42 females (35.9%). We also found that men with CAD and obesity were 20% and women – 20.92%. They were less likely to be carriers of allele C than controls ($p < 0.05$). Allele G was more likely to be found in men and women with CAD and obesity than in the control group ($p < 0.05$). The genotype G/G was more common in males and females than in controls of 18.1% and 18.76%, respectively ($p < 0.05$). The probable differences in the distribution of genotypes of C/G and C/C polymorphic Gln27Glu locus of β_2 -adrenoreceptor gene in patients with CAD and obesity, depending on sex, were not established in comparison with the control group.

Conclusions. Sex did not have any effect on the distribution of the frequency of alleles and genotypes of the Gln27Glu gene of the β_2 -adrenoreceptor gene in patients with CAD and obesity. Pathological allele T of the polymorphic locus M235T of the angiotensin gene in patients with CAD and obesity has been associated with male sex.

Keywords: polymorphism of angiotensin and β_2 -adrenoreceptors genes, gender, coronary artery disease, obesity.

Стаття надійшла 21.11.2017 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs03.01.135

УДК 616.74-009.17-036.18

Кальбус О. І.

КЛІНІКО-ІМУНОЛОГІЧНІ СПІВСТАВЛЕННЯ У ХВОРИХ НА МІАСТЕНІЮ

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», Дніпро, Україна

kalbus.dp@gmail.com

Було проведено клініко-неврологічне обстеження та визначення антитіл до рецепторів ацетилхоліну та м'язово-специфічної тирозин-кінази у 96 хворих на міастенію (71 – з генералізованою, 25 – з очною формою).

Встановлено, що у хворих на генералізовану міастенію незалежно від наявності чи відсутності антитіл до рецепторів ацетилхоліну та незалежно від віку дебюту хвороби в клінічній картині домінують загальна слабкість та стомлюваність, а у хворих з виявленням антитіл до м'язово-специфічної тирозин-кінази домінуючими клінічними проявами є слабкість та стомлюваність орофациальної мускулатури.

Ключові слова: міастенія, антитіла, рецептори ацетилхоліну, м'язово-специфічна тирозин-кіназа, клінічні прояви.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дослідження виконано у рамках науково-дослідної роботи «Клініко-нейрофізіологічні особливості формування нейромедіаторних порушень в клініці нервових хвороб», № держ. реєстрації 0114U000929. Прикладна (ініціативна).

Вступ. Міастенія є актуальною проблемою неврології через зростаючу захворюваність та поширеність з одного боку, а також через потенційну курабельність пацієнтів – з іншого [2–4, 6–10].

Запропоновані раніше підходи до діагностики міастенії включали клінічне обстеження, проведення прозеринової проби, використання електронейроміографії [5, 10]. Окрім цих методів на даний час доцільно проводити імунологічне обстеження з визначенням антитіл до рецепторів ацетилхоліну та/або м'язово-специфічної тирозин-кінази з визначенням імунологічного підтипу захворювання з метою підбору оптимальної лікувальної тактики [6–8, 10].

Етіологія міастенії на даний час не встановлена, втім доведена аутоімунна природа захворювання [1, 6–8]. Втрата (блокування) близько 60% рецепторів ацетилхоліну призводить до розвитку м'язової слабкості – основного клінічного прояву міастенії [1, 10].

За даними закордонної літератури, приблизно у 80–85% пацієнтів з генералізованою і у близько 50% хворих очної форм міастенії виявляються антитіла до рецепторів ацетилхоліну [9, 10]. Серед «серонегативних» пацієнтів можна визначити тих, що мають антитіла до м'язово-специфічної тирозин-кінази [2, 3, 5]. В Україні частота виявлення антитіл до рецепторів ацетилхоліну та м'язово-специфічної тирозин-кінази вивчена недостатньо та потребує подальшого наукового вивчення.

Клінічні прояви при різних імунологічних підтипах міастенії можуть відрізнятися. Імунологічні та клінічні співставлення представлені в поодиноких публікаціях, мають суперечливий характер та потребують подальшого вивчення [1, 3, 5]. Визначення імунологічного підтипу міастенії та співставлення з клінічними проявами можуть бути маркерами прогнозування перебігу міастенії та використовуватися для оптимізації лікувальної тактики.

Метою даної роботи було вивчення основних клінічних проявів у хворих на міастенію в залежності від імунологічного підтипу хвороби.

Матеріал і методи дослідження. Було проведено поглиблене клініко-неврологічне та імунологічне обстеження з визначенням антитіл до рецепторів ацетилхоліну та м'язово-специфічної тирозин-кінази у 96 хворих (56 жінок та 40 чоловіків) на міастенію (71 – з генералізованою, 25 – з очною формою відповідно), що надходили до відділення неврології № 1 КЗ «Дніпропетровська обласна клінічна лікарня імені І. І. Мечникова» протягом 2014–2016 років. Середній вік хворих складав $50,5 \pm 12,4$ років, середня тривалість захворювання $4,4 \pm 1,2$ роки. Були досліджені клінічні прояви та імунологічний підтип у хворих на міастенію. Хворим проводили клініко-неврологічне обстеження та визначення антитіл до рецепторів ацетилхоліну та/або антитіл до м'язово-специфічної тирозин-кінази у плазмі методом імуноферментного аналізу.

Дослідження проведене відповідно до основних біоетичних норм Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення науково-медичних досліджень із

поправками (2000, з поправками 2008), Універсальної декларації з біоетики та прав людини (1997), Конвенції Ради Європи з прав людини та біомедицини (1997). Письмова інформована згода була отримана у кожного учасника дослідження.

Обробку даних проводили з використанням методів параметричної та непараметричної статистики.

Аналіз результатів дослідження та їх обговорення. При аналізі тривалості хвороби було виявлено 2 піки захворюваності: ранній (перші прояви хвороби у віці до 40 років) – у 49 хворих, та пізній (перші прояви хвороби у віці понад 60 років) – 47 хворих. Так, у групі пацієнтів з раннім початком домінували жінки (37 жінок та 12 чоловіків), а в групі з пізнім початком захворювання домінували чоловіки (40 чоловіків та 12 жінок відповідно).

Антитіла до рецепторів ацетилхоліну було виявлено у 57 (80,3%) з 71 хворих з генералізованою формою та у 13 (52%) з 25-ти хворих з очною формою міастенії. За даними нашого дослідження, у 6 (8,5%) з 71 пацієнтів з генералізованою міастенією були виявлені антитіла до м'язово-специфічної тирозин-кінази. При очній формі ці антитіла виявлено не було. У 8 (11,3%) з 71 хворих з генералізованою формою міастенії та у 12 (48,0%) з 25 хворих на очну форму міастенії антитіл виявлено не

було. Цих хворих можна віднести до серонегативного типу міастенії.

Нами було проаналізовано імунологічні дані в залежності від клінічної форми міастенії та віку дебюту захворювання (табл.).

Як видно з **таблиці**, у хворих на очну форму міастенії основними клінічними проявами є птоз та офтальмоплегія, при цьому не встановлено достовірної різниці між частотою цих проявів у хворих залежно від наявності або відсутності антитіл до рецепторів ацетилхоліну.

У хворих на генералізовану форму міастенії з виявленими антитілами до рецепторів ацетилхоліну як з раннім початком, так і з пізнім, домінуючими клінічними проявами є генералізована м'язова слабкість та стомлюваність. На відміну від них, у хворих на генералізовану форму міастенії, асоційованої з антитілами до м'язово-специфічної тирозин-кінази, головними клінічними ознаками виявилися слабкість та стомлюваність орофациальної мускулатури.

Домінування очних проявів у хворих на серонегативний тип міастенії пояснюється тим, що даний тип захворювання виявляється в 4,5 разів частіше у хворих на очну форму міастенії порівняно з генералізованою.

Висновки. Основним імунологічним підтипом міастенії незалежно від віку дебюту хвороби є

Таблиця – Клініко-імунологічна характеристика хворих на міастенію (n = 96)

Форма міастенії	Частота реєстрації серед інших форм	Вік дебюту	Співвідношення за статтю (чоловіки:жінки)	Провідні клінічні прояви та їх частота
Очна форма (з виявленням антитіл до рецепторів ацетилхоліну)	13 хворих (14%)*	15–65	3:2	Птоз (у 12 (92%) ¹ з 13 хворих); офтальмоплегія (у 8 (62%) ² з 13 хворих)
Очна форма (без антитіл)	12 хворих (13%)*	18–67	3:2	Птоз (у 11 (92%) ¹ з 12 хворих); офтальмоплегія (у 7 (58%) ² з 12 хворих)
Генералізована форма з раннім початком (з виявленням антитіл до рецепторів ацетилхоліну)	26 хворих (27%)* **	18–39	1:3	Птоз (у 4 (15%) ¹ з 26 хворих); офтальмоплегія (у 3 (12%) ² з 26 хворих); генералізована м'язова слабкість (у 25 (96%) ³ з 26 хворих); стомлюваність (у 26 (100%) ⁴ з 26 хворих)
Генералізована форма з пізнім початком (з виявленням антитіл до рецепторів ацетилхоліну)	31 хворих (32%)* **	40–70	3:2	Птоз (у 5 (16%) ¹ з 31 хворих); офтальмоплегія (у 4 (13%) ² з 31 хворих); генералізована м'язова слабкість (у 30 (97%) ³ з 31 хворих); стомлюваність (у 30 (100%) ⁴ з 31 хворих)
Генералізована форма (з виявленням антитіл до м'язово-специфічної тирозин-кінази)	6 хворих (6%)	18–70	1:3	Домінує слабкість та стомлюваність лицевої та бульбарної мускулатури (у 5 (83%) з 6 хворих)
«Серонегативна» міастенія: очна та генералізована	20 хворих (21%)	18–70	1:2	Птоз (у 10 (50%) з 20 хворих); офтальмоплегія (у 9 (45%) з 20 хворих); генералізована м'язова слабкість (у 8 (40%) з 20 хворих); стомлюваність (у 8 (40%) з 20 хворих)

Примітки: * **¹ ² ³ ⁴ – p>0,05.

міастенія, асоційована з антитілами до рецепторів ацетилхоліну (відзначається у 80,3% хворих), домінуючими клінічними проявами при цьому є загальна м'язова слабкість та стомлюваність. Міастенія, асоційована з антитілами до м'язово-специфічної тирозин-кінази зустрічається відносно рідко (8,5% хворих на генералізовану міастенію), не залежить від віку дебюту хвороби, її головними проявами є слабкість орофациальної мускулатури. У хворих на очну форму міастенію виявлено виключно антитіла до м'язово-специфічної тирозин-кінази (у 52% хворих), а головними клінічними проявами є птоз та офтальмоплегія. У 20,8% хворих не виявлено ан-

титіл ні до рецепторів ацетилхоліну, ні до м'язово-специфічної тирозин-кінази (серонегативна форма), в клінічній картині домінують очні прояви у вигляді птозу та офтальмоплегії.

Перспективи подальших досліджень. Враховуючи значну кількість хворих з серонегативною формою міастенії, перспективним є подальше вивчення імунологічних механізмів розвитку міастенії з метою встановлення нових (додаткових) маркерів захворювання. Крім того, перспективною є розробка лікувальної тактики хворих на міастенію з урахуванням клініко-імунологічного підтипу міастенії.

References

1. Kulikova SL. Antitela k atsetilholinovym retseptoram v diagnostike razlichnyh form miastenii. *Nevrologiya i neyrokhirurgiya Vostochnaya Evropa*. 2014; 1 (21): 73-82. [Russian].
2. Lihachev SA, Kulikova SL, Astapenko AV, i dr. Osobennosti naznacheniya medikamentoznoy terapii soputstvuyuschih zabolevaniy pri miastenii. *Nevrologiya i neyrokhirurgiya Vostochnaya Evropa*. 2014; 1 (21): 63-72. [Russian].
3. Lihachev SA, Kulikova SL. Klinicheskie osobennosti techeniya miastenii pri sochetannoy autoimmunnoy patologii. *Nevrologiya i neyrokhirurgiya Vostochnaya Evropa*. 2014; 1 (21): 83-94. [Russian].
4. Tovazhnyans'ka OL, Samoylova HP. Kliniko-nevrofiziologichni osoblyvosti u khvorykh na miastenyu zalezno vid strukturnykh zmin tymusa. *Mizhnarodnyy nevrolozhichnyy zhurnal*. 2016; 4 (82): 49-53. [Ukrainian].
5. Tovazhnyanskaya EL, Klimova EM, Samoylova AP. Kliniko-immunologicheskie osobennosti u patsientov s miasteniye v zavisimosti ot struktury timusa. *Nevrologiya i neyrokhirurgiya Vostochnaya Evropa*. 2015; 4 (28): 15-23. [Russian].
6. Shkolnik VM, Kalbus AI, Baranenko AN, Pogorelov AV. Miasteniya: sovremennyye podhody k diagnostike i lecheniyu. *Ukr nevrolog zhurnal*. 2014; 2: 12-7. [Russian].
7. Shkolnik VM, Kalbus AI, Shulga OD. Miasteniya: chto nam izvestno segodnya? *Zdorov'ya Ukraine (nevrologiya, psihiatriya, psihoterapiya)*. 2010; 3 (14): 10-1. [Russian].
8. Shulga OD, Kalbus AI, Shulga LA. Miasteniya. *Neyron Revyu*. 2010; 2: 13-20. [Russian].
9. Skeiea GO, Apostolskib S, Evolic A, N. E. Gilhus, Illa I, Harms L, Hilton-Jones D, Melms A, Verschuuren J, Horge HW. Guidelines for treatment of autoimmune neuromuscular transmission disorders. *Eur J Neur*. 2010; 17 (1): 10. doi:10.1111/j.1468-1331.2010.03019.x.
10. Wolfe GI, Kaminski HJ, Aban IB, Minisman G, Kuo HC, Marx A, Ströbel P, Mazia C, Oger J, et al. Randomized Trial of Thymectomy in Myasthenia Gravis. *The New England Journal of Medicine*. 2016; 6 (375): 511-22. PMID: 27509100. PMID: PMC5189669. DOI: 10.1056/NEJMoa1602489.

УДК 616.74-009.17-036.18

КЛИНИКО-ИМУНОЛОГИЧЕСКИЕ СОПОСТАВЛЕНИЯ У БОЛЬНЫХ МИАСТЕНИЕЙ

Кальбус А. И.

Резюме. Было проведено клинико-неврологическое обследование и определение антител к рецепторам ацетилхолина и мышечно-специфической тирозин-киназе у 96 больных миастенией (71 – с генерализованной, 25 – с глазной формой).

Установлено, что у больных генерализованной миастенией независимо от наличия или отсутствия антител к рецепторам ацетилхолина и независимо от возраста дебюта болезни в клинической картине доминируют общая мышечная слабость и утомляемость, а у больных с наличием антител к мышечно-специфической тирозин-киназе доминирующими клиническими проявлениями являются слабость и утомляемость орофациальной мускулатуры.

Ключевые слова: миастения, антитела, рецепторы ацетилхолина, мышечно-специфическая тирозин-киназа, клинические проявления.

UDC 616.74-009.17-036.18

Clinical and Immunological Comparisons in Patients with Myasthenia Gravis

Kalbus O. I.

Abstract. Clinical manifestations in different immunological subtypes of myasthenia gravis may vary. Immunological and clinical comparisons are presented in separate publications, which are controversial and require

further study. The determination of the immunological subtype of myasthenia gravis and the comparison with clinical manifestations might be used as markers for predicting of the course of myasthenia and can be useful for treatment optimization.

The purpose of this work was to study the main clinical manifestations in patients with myasthenia gravis depending on the immunological subtype of the disease.

Materials and methods. Neurological examination and determination of antibodies to acetylcholine receptors and / or antibodies to muscle-specific tyrosine-kinase in plasma were performed. The immunological data, depending on the clinical form of myasthenia gravis and the age of the onset of the disease were analyzed.

Results and discussion. 96 patients (56 women and 40 men) with myasthenia gravis were involved into the study conducted from 2014 to 2016. There were 71 patients with generalized and 25 with ocular form of myasthenia gravis. The average age of patients was 50.5 ± 12.4 , the mean duration of the disease was 4.4 ± 1.2 years.

Antibodies to acetylcholine receptors were detected in 57 (80.3%) out of 71 patients with generalized form and in 13 (52.0%) out of 25 patients with ocular form of myasthenia gravis.

According to our study, in 6 (8.5%) patients with generalized myasthenia gravis, antibodies to muscle-specific tyrosine-kinase were detected. In the case of an ocular form, these antibodies were not detected at all.

In 8 (11.3%) patients with a generalized form of myasthenia gravis and in 12 (48.0%) patients with ocular form antibodies were not detected. These patients can be attributed to the seronegative type of myasthenia gravis.

The main clinical manifestations in patients with ocular myasthenia are ptosis and ophthalmoplegia, while there is no significant difference in occurrence of these manifestations in patients depending on presence or absence of antibodies to acetylcholine receptors.

Patients with a generalized form of myasthenia gravis with presence of antibodies to acetylcholine receptors, both with an early onset and with late one, had generalized muscle weakness and fatigue as dominant clinical presentation. In contrast, in patients with a generalized form of myasthenia associated with antibodies to muscle-specific tyrosine-kinase, the main clinical signs were the weakness and fatigue of orofacial muscles.

Predominance of eye manifestations in patients with seronegative type of myasthenia gravis might be explained by the fact that this type of disease is found to be 4.5 times more frequent in patients with ocular myasthenia gravis in comparison to the generalized myasthenia gravis.

Conclusions. The main immunological subtype of myasthenia gravis, regardless of age, is the myasthenia associated with antibodies to acetylcholine receptors (detected in 80.3% of patients), with generalized muscle weakness and fatigue as predominant clinical manifestations. Myasthenia associated with antibodies to muscle-specific tyrosine-kinase is relatively rare condition (8.5% of patients with generalized myasthenia), does not depend on the age of the onset of the disease, its main manifestations are the weakness of orofacial muscles. In patients with ocular myasthenia, only antibodies to muscle-specific tyrosine kinase (52% of patients) were detected, and the main clinical manifestations are ptosis and ophthalmoplegia. In 20.8% of patients neither antibodies to acetylcholine receptors nor to muscle-specific tyrosine kinase have been detected (seronegative form), ptosis and ophthalmoplegia are predominant in the clinical picture in these patients.

Keywords: myasthenia gravis, antibodies, acetylcholine receptors, muscle-specific tyrosine kinase, clinical manifestation.

Стаття надійшла 15.11.2017 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs03.01.139
УДК 616.517-092-06-02:613.84

Ковальова О. С., Федотов В. П.

ВПЛИВ ТАБАКОКУРІННЯ НА ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН ДИХАЛЬНОЇ СИСТЕМИ У ХВОРИХ НА ПСОРІАЗ

Запорізький державний медичний університет, Україна

a.olgasergk@gmail.com

Метою роботи стало вивчення впливу табакокуріння на функціональний стан дихальної системи за допомогою спірографії, ступеню (рівень оксигенізації) у хворих на псоріаз.

Обстежено 65 хворих на псоріаз віком 25–56 років (чоловіків – 40, жінок – 25). З них 23 не палили, а 42 – палили 8 років і більше. Була виконана спірографія, визначений рівень оксигенізації, підрахована частота дихальних рухів.

За даними спірографії у хворих на псоріаз курців тютюну, на відміну від хворих, які не палили, встановлені порушення бронхіальної прохідності, наявність обструктивних змін дихальних шляхів за даними життєвої ємності легень і дихального обміну, а також низькі показники об'єму форсированого видиху в першу секунду, та індексу Тиффно. Після фізичного напруження рівень оксигенізації крові у хворих, які палили, статистично достовірно знижувався, що свідчить на порушення газообміну у цих пацієнтів.

Встановлені високі значення частоти дихальних рухів після фізичного напруження у хворих на псоріаз курців тютюну, що свідчить про порушення легеневої вентиляції.

В результаті проведених досліджень встановлений несприятливий вплив паління на перебіг псоріазу, як результат змін зовнішнього дихання, насиченості крові киснем, що потребує певної терапевтичної корекції.

Ключові слова: псоріаз, паління, дихання, кров, кисень, легені, стать, функція.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами і темами. Дана робота є фрагментом комплексної НДР Запорізького державного медичного університету «Розробка методів терапії та профілактики рецидивів хронічних дерматозів та хвороб, що передаються статевим шляхом із урахуванням особливостей гомеостазу хворих та супутньої патології», № держ. реєстрації 0113U000800.

Вступ. Псоріаз відносять до найбільш поширених дерматозів, у світі на нього хворіють 3% населення [4, 5, 8]. Підвищений інтерес до цієї хвороби

пояснюється не тільки високою питомою вагою псоріазу серед інших хвороб шкіри, але й ростом захворюваності цим дерматозом в останні роки, збільшенням випадків тяжких форм псоріазу, вираженою резистентністю до терапії [12, 13, 14].

Незважаючи на те, що існує велика кількість досліджень, присвячених вивченню різноманітних аспектів проблеми псоріазу (спадковість, стан імунної системи, мікробіоти шкіри, функція нервової і ендокринної системи, обмінні процеси, вплив інфекційних факторів та ін.), багато сторін патогенезу залишаються нез'ясованими [15, 16].

В останні роки велика увага при дослідженні псоріазу приділяється коморбідним станам (ожиріння, гіпертонічна хвороба, психоемоційні порушення, інфекції, паління та ін.). Нашу увагу привернуло паління, яке залишається поширеною звичкою і багатогранною проблемою, яке має медичний, соціальний, психологічний і економічний аспекти [8, 14].

Встановлено, що паління значно впливає на особливості перебігу, клінічні прояви та прогноз багатьох захворювань внутрішніх органів і шкіри через суттєві зміни біохімічних показників, стан нервової системи, імунного статусу [3, 17].

Роль паління при псоріазі не вивчалася, зазвичай деякі автори обмежувалися лише констатацією факту про можливий негативний вплив цієї звички на перебіг псоріазу. Вивчення впливу тютюну на дихальну систему, нейровегетативні процеси з розробкою комплексної терапії у цих хворих є актуальним питанням [6, 7, 9, 10].

Мета роботи: встановити вплив паління на перебіг псоріазу за даними вивчення зовнішнього дихання, насиченості крові киснем та частоти дихальних рухів.

Матеріали та методи дослідження. Обстежено 65 хворих на псоріаз віком 25–55 років (чоловіків – 40, жінок – 25). З них 23 не курили, а 42 – курили 8 років і більше. Контрольна група складалася з 35 практично здорових осіб.

Для дослідження відбирались хворі на псоріаз, які не хворіли останні 1–2 місяці ОРВЗ, бронхітом,

пневмонією та іншими захворюваннями дихальної системи.

Для вивчення зв'язку індивідуальних особливостей хворих з палінням використано методику вивчення якості життя за допомогою загального опитувальника МОЗ. Визначено (в балах) такі показники, як фізична активність, роль фізичних проблем, біль, життєздатність, соціальна активність, роль емоційних проблем в обмеженні життєдіяльності, психічне та загальне здоров'я, стан здоров'я в порівнянні з тими, що були рік тому. На підставі отриманих даних і рекомендацій вираховано показники якості життя у хворих.

Інтенсивність паління як чинника, що впливає на виникнення та загострення псоріазу, визначали за загальноприйнятою методикою підрахунку індексу курця (ІК). Він дорівнює середній кількості цигарок, що споживає за добу курець, помножений на 12 [15, 16].

Стан вентиляційної функції легень оцінювали за допомогою спірографічного комплексу (Спіроком) № 304 (м. Харків). Вивчали стандартні показники зовнішнього дихання: життєву ємність легень (ЖЕЛ), довжину життєвої ємності легень (ДЖЕЛ), дихальний об'єм (ДО), об'єм форсированого видиху в 1 сек. (ОФВІ), відношення об'єму форсованого видиху за 1 сек. до ЖЕЛ – індекс Тиффно (ІТ).

Дослідження проводилось в умовах основного обміну: в ранкові години, натще чи через 2 години після незначного сніданку, після відпочинку в положенні лежачи протягом 15 хвилин, у тихому слабоосвітленому приміщенні з комфортною температурою повітря. При виконанні спірометрії кожен досліджуваний в положенні сидячи спокійно дихав декілька хвилин, коли кількість видиханого за 1 хв. повітря не. Ніс зажимався спеціальним зажимом. По команді проводився глибокий повний видих з рівня спокійного дихання, а потім глибокий спокійний вдих, після цього без затримки дихання виконувався повний видих з максимальним зусиллям, яке повинно досягти на початку маневра і підтримуватись на всьому його подовженні. Дослідження повторювалось тричі. Критерієм правильності виконання маневрів є різниця результатів між спробами [1, 2, 11].

Ступінь насиченості артеріальної крові киснем визначали за допомогою пульс – оксиметра Patient Monitor (Pulse Oxymeter) – Heaco Ltd. China.

Для вивчення зв'язку між палінням і ступенем насичення артеріальної крові киснем та частоти дихальних рухів (ЧДР) у курців тютюну і у хворих на псоріаз, які не вживають тютюну, проводилось вимірювання цих показників у спокої і після напруження. Для визначення рівня оксигенації артеріальної крові і ЧДР у цих груп хворих після фізич-

ного напруження використовувалась функціональна проба Мартіне – Кушемвського: 20 присідань за 30 секунд. Після навантаження протягом 5 хвилин проводився вимір SpO_2 та ЧДР.

Усі досліді проводили у відповідності до Конвенції Ради Європи «Про захист прав людини і людської гідності в зв'язку з застосуванням досягнень біології та медицини: Конвенція про права людини та біомедицину (ETS № 164)» від 04.04.1997 р і Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації (2008 р.). Кожен пацієнт підписував інформовану згоду на участь у дослідженні.

Результати аналізували за допомогою комп'ютерних програм з використанням методів варіаційної статистики за допомогою ліцензійної програми Statisticafor Windows 6,0 (StatSoftInc., N AXXR 712D 833214FAN 5). Статистичний аналіз результатів здійснювали за допомогою методів параметричної та непараметричної статистики.

Непараметричні показники аналізувались за методикою Шелінга-Вольфейля, χ^2 .

Результати дослідження та їх обговорення.

Встановлено, що рівень паління істотно вищий у хворих на псоріаз чоловіків (у 32 з 40), ніж у жінок (у 8 з 25), що було статистично достовірно ($\chi^2 = 5,9$; $p < 0,05$). Більшість хворих на псоріаз жінок швидше звикають до регулярного паління, хоча вдвічі раніше палити починають чоловіки. Статистично достовірно зростає індекс паління у хворих на псоріаз, особливо чоловіків, у порівнянні з курцями, які не хворіли на псоріаз: 242 ± 188 проти 141 ± 52 ($p < 0,05$).

У хворих, які зловживали палінням, встановлено клінічні особливості псоріазу: переважали дисеміновані форми, частіше уражувались долоні та підшви, нігті, короткими були ремісії, відмічена торпідність до терапії.

Для характеристики функціонального стану респіраторних органів у хворих на псоріаз які палять і які не вживають тютюну були вивчені основні показники дихальної системи. За результатами досліджень середнє значення ЖЕЛ чоловіків, що не палять, був $4,9 \pm 0,32$, а у курців – $3,1 \pm 0,05$, а у жінок, відповідно: $2,98 \pm 0,15$ і $2,11 \pm 0,18$, що було статистично значимо ($p < 0,05$). Таким образом, ЖЕЛ був значно знижено у курців тютюну.

Дослідження ДО виявило більш високі значення даного показника у курців чоловіків ($0,89 \pm 0,18$) та жінок ($0,58 \pm 0,02$), чим у тих хто не палить; відповідно $0,64 \pm 0,14$ і $0,51 \pm 0,02$, однак статистично вони були не значимі ($p \geq 0,05$). Це ми трактуємо, як показник регулярної «тренованості» дихального апарату при вдиханні табачного диму.

Показник спірометрії ОФВІ у досліджених хворих на псоріаз, які палили, середнє значення

склало $2,46 \pm 0,17$ л у чоловіків; $1,9 \pm 0,08$ л у жінок, на відміну від тих хто не палить: $2,84 \pm 0,24$ л і $2,03 \pm 0,13$ л, відповідно. При порівнянні виміряного значення ОФВІ з належного (у чоловіків – $3,92 \pm 0,41$ і $3,4 \pm 0,18$ і жінок – $2,62 \pm 0,04$ і $2,8 \pm 0,12$, відповідно) можемо припустити, що курці тютюну як чоловіки, так і жінки мають виразні обструктивні зміни дихальних шляхів, оскільки фактичне значення ОФВІ у даних груп знижено більше чим на 20% від належного (у чоловіків – 70,8% і 90,4% і жінок – 64,2% і 79,4%, відповідно).

Показник спірометрії індекс Тиффно (ІТ) є досить чутливим індексом наявності чи відсутності бронхіальної прохідності. Належною величиною є 80% для чоловіків і 82% для жінок, нижньою границею норми – 70%. У досліджених чоловіків хворих на псоріаз середнє значення даного показника була $72,4 \pm 6,4\%$ у тих хто не палить, і $61,4 \pm 1,2\%$ у курців; а у жінок – $71,4 \pm 2,32\%$: $64,4 \pm 2,22\%$, відповідно. Таким чином, у чоловіків і жінок, хворих на псоріаз фактичне значення ІТ було нижче норми, що було статистично достовірне ($p < 0,05$), і яке свідчить про наявність у них порушень бронхіальної прохідності.

Відомо, що при палінні віділяється окисел вуглероду з утворенням карбоксигемоглобіну, що приводить до суттєвого порушення оксигенізації крові. У «зловживаючих» курців рівень карбоксигемоглобіну може досягти 10% і більше. Для оцінки впливу тютюнопаління на функціональний стан органів дихальної системи було проведено визначення рівня насиченості артеріальної крові киснем (оксигенізація) і підрахунок частоти дихальних рухів (ЧДР) в покої і після фізичного напруження.

Як видно з **таблиці**, показник рівня оксигенізації у курців та тих хто не палить хворих майже не відрізнявся. Після фізичного навантаження даний показник значно більше у тих хто не палить, чим у курців. На відміну від тих хто не палить, у яких значення SpO_2 у покої і після навантаження змінювались статистично недостовірно, у хворих на псоріаз курців виявлені достовірні відмінності рівня оксигенізації до і після навантаження. Це ми розцінюємо як показник порушень газообміну в організмі курців.

Показник ЧДР у хворих на псоріаз, як у курців, так і не вживаючих тютюн, достовірно не відрізнялись ($p > 0,05$). Після фізичного навантаження даний показник був більш високим у курців, ніж у не вживаючих тютюн хворих. Статистично достовірні показники ЧДР після дозованого фізичного навантаження були виявлені як у курців, так і не вживаючих тютюн ($p < 0,05$).

Пригнічення оксигенізації крові у хворих на псоріаз курців, на наш погляд, пов'язане зі зменшенням процесів дифузії, зумовленим як зменшенням площі газообміну, так і переважно функціональними, перехідними дистрофічними, ексудативними та іншими змінами альвеолярно-капілярної мембрани, які властиві хронічному процесу в легенях.

Були досконально вивчені показники якості життя, які суттєво доповнюють дані про клінічний статус пацієнта. Тому таке дослідження дуже важливе, адже інколи навіть тривале паління не призводить до появи об'єктивних змін, а показники якості життя можуть мати мінімальні зміни в різних сферах діяльності.

У жінок, хворих на псоріаз, які палять, вірогідно нижчий ($p < 0,05$), ніж у чоловіків, загальний статус – відповідно ($59,2 \pm 10,1$) і ($62,7 \pm 12,1$) бала. У них помітно погіршується перебіг псоріазу, порівняно с попереднім роком ($49,6 \pm 18,7$) бала, хоча і в чоловіків цей показник досить низький – ($56,3 \pm 18,4$) бала. У жінок більшою мірою, порівняно з чоловіками, обмежена життєздатність – відповідно ($63,4 \pm 14,2$) і ($68,4 \pm 14,2$) бала. Вірогідно нижчий у них і фізичний статус – ($76,1 \pm 14,2$) та ($85,2 \pm 13,4$) бала. Фізична активність жінок-курців також вірогідно нижча.

У загальній групі залежних від паління хворих показники фізичного, психічного та загального статусів вірогідно нижчі, ніж у тих, що не мають цієї звички. В цілому, якість життя жінок-курців, хворих на псоріаз, гірша, ніж чоловіків, за рахунок зниження фізичної активності, психічного здоров'я, соціальної активності, перебігу дерматозу.

Висновки. Визначені особливості клінічних виявів та перебігу псоріазу у курців порівняно з хворими, які не мають шкідливої звички: частіше у

Таблиця – Показники рівня оксигенізації і ЧДР у хворих на псоріаз курців

Групи	SpO ₂ %		Т	ЧДР		t
	у спокої	після навантаження		у спокої	після навантаження	
Без шкідливої звички	$98,8 \pm 0,18$	$98,2 \pm 0,21$	1,39	$17,43 \pm 0,08$	$20,0 \pm 0,29$	8,02*
Курці	$98,4 \pm 0,27$	$90,2 \pm 0,15$	24,10*	$17,61 \pm 0,14$	$28,8 \pm 0,32$	28,41*

Примітка: t – критерій Стьюдента; * – різниця достовірна при $p < 0,05$ і $p \leq 0,01$.

них зустрічались дисеміновані форми, ураження долонь та підшов, оніходістрофія й торпідність до терапії.

За результатами вивчення якості життя встановлено, що у хворих на псоріаз курців, на відміну від хворих що не мають такої звички, вірогідно нижчий загальний і фізичний статуси, обмежена життєздатність, особливо у жінок.

Функціональний стан респіраторної системи хворих на псоріаз курців як жінок, так і чоловіків, характеризується низьким значенням показників ЖЕЛ, ДО, ОФВ1 та ІТ. Після фізичного наванта-

ження рівень оксигенізації крові та ЧДР у курців достовірно знижався, на відміну цих показників в стані покою, та у хворих, які не палили.

Ступінь приросту частоти дихальних рухів більше у курців, чим у не вживаючих тютюн, незалежно від статі.

Перспективи подальших досліджень.

Плануються дослідження впливу паління на імунний статус, ендокринні показники, психоемоційний стан, функцію печінки, біохімічні показники у хворих як на псоріаз, так і на інші хронічні дерматози.

References

1. Belov AA, Lakshina NA. *Otsenka funktsii vneshnego dykhaniya: metodicheskie podkhody i diagnosticheskoe znachenie*. M: Russkiy vrach, 2006. 68 s. [Russian].
2. German AK. Sostoyanie legochnykh obemov, emkostey i alveolyarnoy ventilyatsii u kurilshchikov. *Vrachebnoe delo*. 1990; 3: 37-8. [Russian].
3. Kadaner Yel. *Kompleksna terapiya khvorykh na ekzemu kurtsiv tyutyunu*: avtoref. dis. ... kand. med. nauk, Abstr. PhD. (Med.). Kharkiv, 2012. 16 s. [Ukrainian].
4. *Psoriaz: adaptovana klinichna nastanova, zasnovana na dokazakh*. Kod MKKh-10: L40 – Psoriaz. Robocha versiya № 4 prefinal. K, 2013. 218 s. [Ukrainian].
5. Syzon OO, Stepanenko VI. Kontrol za rozvytkom ta perebihom suputnoi patolohiyi u khvorykh na artropatychnyi psoriaz. *Ukr zhurnal dermatolohiyi, venerolohiyi, kosmetolohiyi*. 2014; 2 (53): 13-23. [Ukrainian].
6. *Nakaz MOZ Ukrainy № 917 vid 03.12.2009*. Systemy dlya provedennya klinichnykh, khimichnykh ta imunolohichnykh analiziv. Immulite: dodatok Immulitenicotine-metabolite do reyestratsiynoho svidotstva vyrobu № 9128/2009 vid 03.12.2009. Systemy dlya provedennya klinichnykh, khimichnykh ta imunolohichnykh analiziv. Immulite. [Ukrainian].
7. Tverdokhlib IV, Pertseva NO, Turlyun TS. Dynamika morfolohichnykh zmin hranul trombotsytiv u khvorykh na arteri-alnu hipertenziyu z vysokym kardiovaskulyarnym ryzykom pry zastosuvanni lazortanu kaliyu. *Morphologia*. 2014; 8 (2): 61-6. [Ukrainian].
8. Chebotar AI. Osoblyvosti perebihu psoriazu na Kirovohradshchyni. *Ukr zhurnal dermatolohiyi, venerolohiyi, kosmetolohiyi*. 2011; 1 (40): 40-3. [Ukrainian].
9. Balfour DJ, Ridley DL. The effects of nicotine on neural pathways implicated in depression: a factor in nicotine addiction? *Pharmacol Biochem Behav*. 2000 May; 66 (1): 70-85. PMID: 10837846. [https://doi.org/10.1016/S0091-3057\(00\)00205-7](https://doi.org/10.1016/S0091-3057(00)00205-7).
10. Balfour DJ. The pharmacology underlying pharmacotherapy for tobacco dependence: a focus on bupropion. *Int J Clin Pract*. 2001; 55: 53-7. PMID:11219320.
11. Choi HY, Park HC, Ha SK. Salt Sensitivity and Hypertension: A Paradigm Shift from Kidney Malfunction to Vascular Endothelial Dysfunction. *Electrolyte Blood Press*. 2015; 13 (1): 7-16. PMID: 26240595. PMCID: PMC4520886. DOI: 10.5049/EBP.2015.13.1.7.
12. Garsia-Rodriguez S, Arias-Santiago S, Perandrés-López R, Castellote L, Zumaquero E, Navarro P, Buendía-Eisman A, Ruiz JC, Orgaz-Molina J, Sancho J, Zubiaur M. Increased gene expression of Toll-like receptor 4 on peripheral blood mononuclear cells in patients with psoriasis. *JEADV*. 2013; 27 (5): 242-50. PMID: 23457721. <https://doi.org/10.1111/j.1468-3083.2011.04372.x>.
13. Harden JL, Krueger JG, Bowcock AM. The immunogenetics of psoriasis a comprehensive. *J Autoimmun*. 2015; 64: 66-73. PMID: 26215033. PMCID: PMC4628849. DOI: 10.1016/j.jaut.2015.07.008.
14. Mantovani A, Gisondi P, Lonardo A, Targher G. Relation-ship between Non-Alcoholic Fatty Liver Disease and Psoriasis A Novel Hepato-Dermal Axis. *Int J Mol Sci*. 2016; 17 (2): 217. doi:10.3390/ijms17020217.
15. Mrowietz U, Kragballe K, Reich K, Spuls P, Griffiths CEM, Nast A, Franke J, Antoniou C, Arenberger P, Balieva F, et al. Definition of treatment goals for moderate to severe psoriasis: a European consensus. *Arch Dermatol Res*. 2011 Jan; 303 (1): 1-10. PMCID: PMC3016217. doi: 10.1007/s00403-010-1080-1.
16. Reich K. The concept of psoriasis as a systemic inflammation: implications for disease management. *JEADV*. 2012 Mar; 26 Suppl 2: 3-11. PMID: 22356630. DOI: 10.1111/j.1468-3083.2011.04410.x.
17. World Health Organization. International statistical classification of diseases and related health problems (ICD 10). Tenth revision. Geneva [digital resource]: WHO. 1992. [Cited 2017, 28 Nov]. Available from: <http://www.who.int/occupationalhealth/publications/en/oei CD10.pdf>.

УДК 616.517-092-06-02:613.84

ВЛИЯНИЕ ТАБАКОКУРЕНИЯ НА ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ДЫХАТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ У БОЛЬНЫХ ПСОРИАЗОМ**Ковалева О. С., Федотов В. П.**

Резюме. Целью работы стало изучение влияния табакокурения на функциональное состояние дыхательной системы с помощью спирографии, степени насыщения артериальной крови кислородом (уровень оксигенизации) у больных псориазом.

Обследовано 65 больных псориазом в возрасте 25–56 лет (мужчин – 40, женщин – 25). Из них 23 не курили, а у 42 стаж курения 8 лет и более. Была исследована спирография и уровень оксигенизации, подсчитана частота дыхательных движений.

По данным спирографии установлены у больных псориазом курильщиков табака, в отличие от больных, которые не курили, нарушение бронхиальной проходимости и наличие обструктивных изменений дыхательных путей по данным жизненной емкости легких и дыхательного обмена, а также низкие показатели объема форсированного выдоха в первую секунду и индекса Тиффно. После физической нагрузки уровень оксигенизации крови у курящих больных статистически достоверно снижался, что свидетельствует о нарушении газообмена у этих пациентов.

Установлены высокие значения частоты дыхательных движений после физической нагрузки у больных псориазом курильщиков табака, что свидетельствует о нарушении легочной вентиляции.

Установлено неблагоприятное влияние курения на течение псориаза, как результат изменений внешнего дыхания, насыщения крови кислородом, что требует определенной терапевтической коррекции.

Ключевые слова: псориаз, курение, дыхание, кровь, кислород, легкие, пол, функция.

UDC 616.517-092-06-02:613.84

Effect of Smoking on the Functional State of the Respiratory System in Patients with Psoriasis**Kovalova O. S., Fedotov V. P.**

Abstract. The article deals with studying the effect of smoking on the functional state of the respiratory system with spirometry, the degree of saturation of arterial blood with oxygen (the level of oxygenation) in patients with psoriasis.

Materials and methods: 65 patients with psoriasis aged 25–56 (40 men, and 25 women) were examined. 23 of them did not smoke, and 42 smoked 8 years or more. We studied patients' spirometry and measured oxygenation level the frequency of respiratory movements (BHD).

Results and discussion: According to spirometry, tobacco smokers had bronchial obstruction, and obstructive airway changes, according to the vital capacity of the lungs and respiratory metabolism, as well as low values of forced expiratory volume in the first second and the Tiffno index in contrast to patients who did not smoke. After physical exertion, the level of oxygenation of blood in patients who smoked was statistically reliably reduced, which indicates a violation of gas exchange in these patients.

The established high values of the frequency of respiratory movements after physical exertion in patients with psoriasis of tobacco smokers indicated a violation of pulmonary ventilation.

Conclusions: The adverse effect of smoking on psoriasis is established as a result of changes in higher respiration, oxygen saturation of the blood, which requires a certain therapeutic correction.

Keywords: Psoriasis, smoking, breathing, blood, oxygen, lungs, sex, function.

Стаття надійшла 17.11.2017 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs03.01.144

УДК 614.2:001.2:616-058-082

Корнацький В. М.¹, Михальчук В. М.², Дяченко Л. О.²

ВПЛИВ ФАКТОРІВ РИЗИКУ НА РОЗВИТОК ТА ПЕРЕБІГ РОЗЛАДІВ ПСИХОСОМАТИЧНОГО ЗДОРОВ'Я НАСЕЛЕННЯ НА РІВНІ ПЕРВИННОЇ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ

¹ ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології ім. акад. М. Д. Стражеска» НАМН України», Київ, Україна

² Національна медична академія післядипломної освіти ім. П. Л. Шупика, Київ, Україна

0674080695L@gmail.com

Стаття присвячена впливу факторів ризику на розвиток та перебіг розладів психосоматичного здоров'я населення, а саме на частоту формування стресу з урахуванням ознак тривоги та депресії, як основних показників наявності порушень психосоматичного здоров'я, на рівні первинної медичної допомоги.

У дослідженні взяли участь 532 пацієнтів (136 чоловіків, 396 жінок), які зверталися за медичною допомогою до Бучанської міської поліклініки Київської області. Дослідження виконувались в межах розробленої програми методом соціологічного опитування згідно розробленої анкети, яка включала певний перелік питань.

Встановлено, що перебіг та розвиток розладів психосоматичного здоров'я населення має залежність від впливу чинників ризику: медико-соціальних, соціально-економічних, екологічних, спадкових, умов праці, побуту тощо. Подальше вивчення депресії у пацієнтів за допомогою психометричних шкал сприятиме підвищенню ефективності терапії за рахунок кореляції психоемоційної сфери пацієнтів.

Ключові слова: психосоматичне здоров'я, депресія, тривога, стрес.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота є фрагментом НДР «Медико-соціальне обґрунтування моделі оптимізації первинної медичної допомоги в умовах впливу підвищеного стресу», № державної реєстрації 0116U004449.

Вступ. Епідемія захворювань, а саме, неінфекційних в тій чи іншій мірі пов'язана зі способом життя та появою внаслідок цього фізіологічних факторів ризику. Закономірністю є й те, що зниження висоти рівнів цих факторів сприяє зменшенню як захворюваності так і смертності [5, 6].

Базуючись на зазначених взаємозв'язках створена концепція ризик-факторів, яка є науковою

базою профілактики захворювань, основою якої є за даними епідеміологічних, клінічних та експериментальних досліджень визначення чинників, що тісно пов'язані з генетичними особливостями людини, її способом життя та оточуючим середовищем і впливають на розвиток та прогресування хвороб [1–4, 7].

Мета і завдання дослідження. Комплекс медико-соціальних досліджень серед респондентів проведений з метою дослідження впливу медико-соціальних характеристик на частоту формування стресу з урахуванням ознак тривоги та депресії, як основних показників наявності порушень психосоматичного здоров'я.

Корекція факторів, пов'язаних зі способом життя призводитиме до зниження індивідуального ризику за рахунок впливу саме на біологічні чинники, такі як порушення вуглеводного та жирового обміну, надлишкова маса тіла та ожиріння, а тому важливим етапом було дослідити саме ті фактори ризику, які є актуальними в сучасних умовах, що дозволить покращити функціонально-організаційну модель профілактики, ранньої діагностики психічних порушень у хворих з соматичною патологією на етапі ПМД.

Об'єкт і методи дослідження. Виконуючи завдання здійснено дослідження 532 пацієнтів (136 чоловіків, 396 жінок), які зверталися за медичною допомогою Бучанської міської поліклініки Київської області.

Дослідження виконувались в межах розробленої програми стосовно вивчення факторів впливу на перебіг та розвиток розладів психосоматичного здоров'я населення: соціально-економічних, екологічних, спадкових, умов праці, побуту, психічного здоров'я методом соціологічного опитування згідно розробленої анкети, яка включала певний перелік питань.

Первинний аналіз проведено за віковими групами (табл. 1).

Таблиця 1 – Розподіл респондентів за віковими групами (n, %)

Вікові групи	Абсолютна кількість	чоловіки		Жінки	
		n	%	n	%
До 30	n = 136	96	70,6±3,9	40	29,4±3,9
31–40	n = 129	95	73,6±3,9	34	26,4±3,9
41–50	n = 96	79	82,3±3,9	17	17,7±3,9
51–60	n = 75	58	77,3±4,8	17	22,7±4,8
Старше 60	n = 96	68	70,8±4,6	28	29,2±4,6
Всього	n = 532	396	74,4±1,9	136	25,6±1,9
P (χ^2)	$\chi^2 = 5,2$; p = 0,267				

Вікові межі досліджуваної групи склали 18–84 роки. Розподіл респондентів за статевим складом статистично значимо не відрізнявся в окремих вікових групах (p = 0,267). Середній вік жінок склав 43,7 ± 15,8 років, чоловіків – 40,1 ± 16,8 років.

Дослідження проведене відповідно до основних біоетичних норм Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення науково-медичних досліджень із поправками (2000, з поправками 2008), Універсальної декларації з біоетики та прав людини (1997), Конвенції Ради Європи з прав людини та біомедицини (1997). Письмова інформована згода була отримана у кожного учасника дослідження.

Результати дослідження та їх обговорення.

Аналіз частоти виявлення депресії (субклінічна та клінічна форми) у чоловіків та жінок показав перевищення даного показника у чоловіків 196/396 (49,5%), ніж у жінок 56/136 (41,2), що свідчить про тенденцію до підвищення ризику розвитку депресії у чоловіків – оцінка відношення шансів OR = 1.40 (0.94–2.08), p = 0,094.

Частота стресових станів в окремих вікових групах, що проявляються у вигляді депресії, наведено в **таблиці 2**.

Таблиця 2 – Частота виявлення депресії залежно від віку (n, %)

Вікові групи	n	Частота виявлення депресії, абс (%)	Оцінка відношення шансів, OR (95%ДІ) #	p
До 30	n = 136	45 (33,1%)	–	–
31–40	n = 129	56 (43,4%)	1,55 (0,94–2,55)	0,084
41–50	n = 96	48 (50,0%)	2,02 (1,18–3,46)	0,010*
51–60	n = 75	44 (58,7%)	2,87 (1,60–5,14)	0,0001*
Старше 60	n = 96	59 (61,5%)	3,22 (1,87–5,56)	0,0001*

Примітки: # – оцінка відношення шансів OR (95%ДІ) у порівнянні з віковою групою до 30 років; * – оцінка статистично значима (p < 0,05).

Встановлено, що частота виявлення депресії суттєво відрізняється залежно від віку хворих. Мінімальний рівень стресових характеристик, що проявляються у вигляді депресії виявляється у віці до 30 років – 45 (33,1%) з поступовим підвищенням ризику депресії у кожній наступній віковій групі: 31–40 років – 56 (43,4%), OR = 1,55 (0,94–2,55), p = 0,084; 41–50 років – 48 (50,0%), OR = 2,02 (1,18–3,46), p = 0,010; 51–60 років – 44 (58,7%), OR = 2,87 (1,60–5,14), p = 0,0001; старше 60 років – 59 (61,5%), OR = 3,22 (1,87–5,56), p = 0,0001.

Належність до пенсійної групи, питома вага яких складає 99 (18,6%) є суттєвим чинником ризику виявлення депресії у відповідній групі пацієнтів, які складають 67 (67,7%) випадків. В працездатному віці – 433(81,4%) обстежених, частота депресії суттєво нижче – 185 (42,7%), p < 0,0001. Це дозволяє висновок про суттєве підвищення відносного ризику депресії у соматичних хворих пенсійного віку у 2,81 рази. OR = 2,81 (1,73–4,61), p < 0,0001.

Наступним став аналіз частоти депресії залежно від індексу маси тіла (**табл. 3**).

Таблиця 3 – Розподіл респондентів за індексом маси тіла

Індекс маси тіла	Абсолютна кількість	%
Норма (до 25)	n = 268	50,4%
Надлишкова (25–30)	n = 104	19,5%
Ожиріння (більше 30)	n = 160	30,1%
Середній індекс маси тіла	25,7 ± 5,7	

Показники індексу маси тіла в межах норми (ІМТ до 25) мали 50,4 ± 2,2% респондентів. Респонденти з надлишковою вагою (ІМТ 25–30) склали 19,5 ± 1,7%, та з ожирінням різних ступенів (ІМТ більше 30) – 30,1 ± 2,0%. Середній індекс склав 25,7 ± 5,7. Аналіз частоти виявлення депресії залежно від наявності надлишкової маси тіла чи ожиріння наведено в **таблиці 4**.

Таблиця 4 – Частота депресії залежно від наявності надлишкової маси тіла (n, %)

Індекс маси тіла	n	Частота виявлення депресії, абс (%)	Оцінка відношення шансів, OR (95%ДІ) #	p
Норма (до 25)	268	112 (41,8%)	–	–
Надлишкова та ожиріння	264	140 (53,0%)	1,57 (1,12–2,22)	0,009*

Примітки: # – оцінка відношення шансів OR (95%ДІ) у порівнянні з групою з нормальним індексом маси тіла; * – оцінка статистично значима (p < 0,05).

Таблиця 5 – Розподіл досліджуваної групи за наявністю окремих захворювань

Нозологічні групи	Абсолютне число та %
Відсутні захворювання	48 (9,0)
Хвороби органів дихання	80 (15,0)
Хвороби органів травлення	106 (19,9)
Хвороби нервової системи	62 (11,7)
Новоутворення	35 (6,6)
Хвороби ендокринної системи, розладу харчування та порушення обміну речовин	71 (13,4)
Хвороби системи кровообігу	92 (17,3)
Хвороби сечостатевої системи	38 (7,1)
Наявність 2 та більше діагнозів	423 (79,5)

Отримані результати свідчать про суттєве зростання частоти виявлення стресових чинників з проявами у вигляді ознак депресії у хворих з надлишковою масою тіла та ожирінням – OR = 1,57 (1,12–2,22), p = 0,009.

Крім демографічних та антропометричних характеристик нами проведено аналіз впливу наявності захворювань на формування стресового статусу пацієнтів. Першим етапом даного аналізу стало вивчення частоти виявлення окремих захворювань та їх поєднання (**табл. 5**).

91% респондентів звертались з приводу захворювання і тільки 9,0% з інших причин. Пріоритетними за частотою є хвороби органів дихання –

80 (15,0%), травлення – 106 (19,9%), системи кровообігу – 92 (17,3%). Частота поєднання окремих захворювань в досліджуваній групі хворих наведено в **таблиці 6**.

В аналіз частоти поєднаної патології включено тільки хворих, що мали основний діагноз (n = 497) та виключено, що відвідували поліклініку з іншою (профілактичною) метою. У 74 (14,89%) хворих встановлено тільки один діагноз, а у 423 (85,11%) як основний, так і супутній. Хвороби органів дихання як основний діагноз найбільш часто поєднуються з супутніми: дихання (інший діагноз) – 16 (20,0%), травлення – 14 (17,5%), нервової системи – 22 (27,5%), сечостатевої системи – 14 (17,5%). Хвороби органів травлення (основний діагноз) також поєднуються з іншими: травлення – 35 (33,02%) та нервової системи – 35 (33,02%). Основний діагноз за хворобами нервової системи поєднується з супутніми: органів дихання – 17 (27,42%) та нервової системи (інший діагноз) – 15 (24,19%). Ендокринна патологія співпадає з хворобами органів травлення у 14 (19,72%), системи кровообігу у 20 (28,17%), сечостатевої системи у 14 (19,72%). Системи кровообігу поєднуються з хворобами органів травлення у 20 (21,74%), нервової системи у 27 (29,35%) та сечостатевої у 11 (28,95%). Отримані дані за частотою поєднання захворювань мають вагоме прогностичне значення для формування стресового психологічного фону у

Таблиця 6 – Частота поєднання основного та супутніх захворювань у хворих в умовах амбулаторного спостереження (n, %)

Класи захворювань (МКХ-10)		Супутні захворювання							Всього
		Відсутність захворювань	Хвороби органів дихання	Хвороби органів травлення	Хвороби нервової системи	Хвороби ендокринної системи	Хвороби системи кровообігу	Хвороби сечостатевої системи	
Основні									
Хвороби органів дихання	n	5	16	14	22	2	7	14	80
	%	6,25	20	17,5	27,5	2,5	8,75	17,5	100
Хвороби органів травлення	n	2	9	35	35	4	10	11	106
	%	1,89	8,49	33,02	33,02	3,77	9,43	10,38	100
Хвороби нервової системи	n	14	17	6	15	1	4	5	62
	%	22,58	27,42	9,68	24,19	1,61	6,45	8,06	100
Хвороби ендокринної системи	n	3	8	14	9	3	20	14	71
	%	4,23	11,27	19,72	12,68	4,23	28,17	19,72	100
Хвороби системи кровообігу	n	4	10	20	27	5	8	18	92
	%	4,35	10,87	21,74	29,35	5,43	8,7	19,57	100
Хвороби сечостатевої системи	n	3	10	1	5	4	4	11	38
	%	7,89	26,32	2,63	13,16	10,53	10,53	28,95	100
Всього	n	74	72	90	116	19	53	73	497
	%	14,89	14,49	18,11	23,34	3,82	10,66	14,69	100

Таблиця 7 – Частота виявлення депресії залежно від наявності окремих захворювань за класами хвороб (n, %)

Класи хвороб (за МКХ–10) за основним діагнозом	n	Частота виявлення депресії, абс (%)	Оцінка відношення шансів OR (95%ДІ)	p
Відсутність соматичних захворювань	48	14 (29,2%)	–	–
Хвороби органів дихання	80	29 (36,3%)	1,38 (0,64–2,99)	0,411
Хвороби органів травлення	106	65 (61,3%)	3,85 (1,85–8,03)	0,001*
Хвороби нервової системи	62	21 (33,9%)	1,24 (0,55–2,81)	0,599
Новоутворення	35	22 (62,9%)	4,11 (1,63–10,38)	0,002*
Хвороби ендокринної системи	71	39 (54,9%)	2,96 (1,36–6,45)	0,006*
Хвороби системи кровообігу	92	47 (51,1%)	2,54 (1,20–5,34)	0,013*
Хвороби сечостатевої системи	38	15 (39,5%)	1,58 (0,64–3,90)	0,315
Поєднана патологія	423	218 (51,5%)	2,58 (1,35–4,95)	0,003

Примітка: * – статистично значима оцінка показників відносного ризику ($p < 0,05$).

хворих та підвищення ризику виявлення депресії (табл. 7).

За відсутності соматичних захворювань частота виявлення депресії є найнижчою та складає 14 (29,2%) випадків, а їх наявність підвищують ризик формування стресового статусу пацієнтів і розвитку депресії. Статистично значимий несприятливий вплив виявляють наступні захворювання: органів травлення – частота виявлення депресії 65 (61,3%), OR = 3,85 (1,85–8,03), $p = 0,001$. Новоутворення – частота депресії 22 (62,9%), OR = 4,11 (1,63–10,38), $p = 0,002$. Хвороби ендокринної системи – виявлення депресії 39 (54,9%), OR = 2,96 (1,36–6,45), $p = 0,006$. Хвороби системи кровообігу – частота депресії 47 (51,1%), OR = 2,54 (1,20–5,34), $p = 0,013$.

Наявність 2 та більше діагнозів (поєднаної патології) характерно для більшості хворих – 423 (79,5). У зв'язку з множинністю комбінацій неможливо виділити пріоритетні комбінації патологічних станів для оцінки підвищення ризику стресового стану хворих, тому проведена узагальнена оцінка: при поєднаній патології частота депресій реєструється у 218 (51,5%) випадків – ризик виявлення депресії зростає у 2,58 рази – OR = 2,58 (1,35–4,95), $p = 0,003$.

Відсутність чи наявність чинника спадковості за основним захворюванням та характеристика спадковості по материнській чи батьківській лінії не дозволяють зробити висновок про залежність частоти депресії від будь-якого з вказаних параметрів спадковості за основним захворюванням ($p > 0,05$).

Інвалідність, як чинник ризику стресового стану, виявлялась у 44 (8,3%) обстежених. Підвищення ризику депресії – 30 (68,2%), без інвалідності – 225 (46,2%) – відносний ризик OR = 2,50 (1,29–4,82), $p = 0,005$.

Розподіл респондентів за рівнем освіти практично пропорційний – Вища освіта була у 265 (49,8%), без вищої освіти – 267 (50,2%). Відсутність вищої освіти для досліджуваного контингенту є несприятливим прогностичним чинником розвитку депресії, яка виявляється у 141 з 265 обстежених (53,2%). За наявності вищої освіти депресія виявлялась суттєво рідше і складала тільки 41,6%. ($p = 0,007$). Отже, у хворих з середньою освітою у 1,6 рази вище ризик виявлення підвищеного стресу з розвитком депресії – OR = 1,60 (1,12–2,28).

Аналіз фізичної активності соматичних хворих наведено в таблиці 8.

Надмірні фізичні навантаження виявляються у 280 (52,6%), серед яких депресія виявляється у

Таблиця 8 – Характеристика фізичної активності та частота виявлення депресії залежно від рівнів фізичного навантаження (n, %)

Групи	N (%)	Частота виявлення депресії, абс (%)	Оцінка відношення шансів OR (95%ДІ)	p
Регулярна фізична активність з метою оздоровлення	99 (18,6%)	37 (37,4%)	–	–
Відсутність регулярної фізичної активності з метою оздоровлення	433 (81,4%)	215 (49,6%)	1,65 (1,06–2,59)	0,027*
Робота без надмірного фізичного навантаження	252 (47,4%)	102 (40,5%)	–	–
Надмірні фізичні навантаження	280 (52,6%)	150 (53,6%)	1,70 (1,20–2,39)	0,003*

Примітка: * – статистично значима оцінка показників відносного ризику ($p < 0,05$).

Таблиця 9 – Аналіз задоволеності умовами праці та частота виявлення депресії у відповідних групах (n, %)

Групи	N (%)	Частота виявлення депресії, абс (%)	Оцінка відношення шансів OR (95%ДІ)	p
Низька оцінка санітарно-технічних умов (0–5 балів)	144 (27,1%)	87 (60,4%)	2,06 (1,40–3,05)	0,0001*
Добра оцінка санітарно-технічних умов (6–10 балів)	388 (72,9%)	165 (42,5%)	–	–
Незадоволення психологічними умовами роботи	183 (34,4%)	107 (58,5%)	1,98 (1,38–2,85)	0,0001*
Задоволення психологічними умовами роботи	349 (65,6%)	145 (41,5%)	–	–

Примітка: * – статистично значима оцінка показників відносного ризику ($p < 0,05$).

150 (53,6%), а без надмірного навантаження суттєво рідше – 102 (40,5%), що дозволяє зробити про несприятливий прогностичний вплив даного чинника – OR = 1,70 (1,20–2,39), $P = 0,003$.

В той же час за умов регулярної фізичної активності з метою оздоровлення, яка виявлялась тільки у 99 (18,6%) випадків, суттєво знижувалась частота депресії – 37 (37,4%) проти 215 (49,6%) в групі без такої. Отже, відсутність регулярної фізичної активності з метою оздоровлення у 1,65 рази підвищує ризик розвитку депресії у соматичних хворих – OR = 1,65 (1,06–2,59), $p = 0,027$.

З 532 респондентів 163 (30,6%) не вживають алкоголь, 210 (39,5%) вживають епізодично, кілька разів на рік, 142 (26,7%) кілька разів на місяць. Ці групи складають 96,8% обстежених. Неможливо зробити висновок про залежність частоти депресії від частоти споживання алкоголю в даній групі пацієнтів з соматичними захворюваннями в силу того, що різниця за частотою виявлення депресії в даних групах коливається в межах 2–3%, що є статистично не значимим ($p = 0,887$) для оцінки різниці між групами.

Паління як чинник ризику депресії у хворих з соматичними захворюваннями відмічали тільки 93 (17,5%) хворих. Проте, частота депресії не залежала: у 46 з 93 осіб (49,5%) виявляли ознаки субклінічної та клінічної депресії серед курців і 206 з 438 випадків (47,0%) без паління, $p = 0,670$.

У зв'язку зі значним різноманіттям професійних груп хворих з соматичними захворюваннями та малою чисельністю кожної з груп, аналіз за професійними чинниками для виявлення депресії не показав суттєвої різниці. Проте, проведено узагальнений аналіз за професіями з наявним (вираженим) і відсутнім психоемоційним навантаженням. Встановлено, що 246 (47,4%) обстежених мали психоемоційне професійне навантаження, а 286 (52,6%) хворих були без такого. Серед осіб з психоемоційним навантаженням депресія виявлена у 146 (57,9%), тоді як в іншій групі без психоемо-

ційного навантаження депресія виявлялась суттєво рідше – у 106 (37,9%), $p < 0,0001$. Отже, психоемоційне навантаження є несприятливим прогностичним фактором, який у 2,47 рази збільшує імовірність розвитку депресії на фоні соматичної патології – OR = 2,47 (1,72–3,57).

Аналіз задоволеності умовами праці у зв'язку з формуванням стресового статусу у соматичних хворих наведено в таблиці 9.

Виявлено, що 144 (27,1%) респондентів незадоволені низьким рівнем санітарно-технічних умов праці, що супроводжується підвищенням ризику розвитку депресії на фоні соматичних захворювань у 2,06 рази ($p = 0,0001$). В той же час незадоволення психологічними умовами роботи відмічають 183 (34,4%), що обумовлює суттєве зростання ризику депресії в даній групі хворих у 1,98 рази – OR = 1,98 (1,38–2,85).

Аналіз самооцінки матеріального стану показав, що 148 (27,9%) респондентів визначають матеріальний стан як «поганий», 330 (62,2%) – «середній», 53 (9,9%) – «добрий». Частота депресії асоціюється з поганим матеріальним станом 91(61,5%), тоді при доброму матеріальному стані депресія виявляється значно рідше – у 19 (35,8%), $p = 0,001$, OR = 2,86 (1,42–5,81).

Поганий матеріальний стан, вірогідно, визначає відповідні характеристики за доступністю лікарських засобів. Доступність лікарських засобів за вартістю відзначають 157 (29,5%) обстежених. В цій категорії соматичних хворих частота розвитку депресії є нижчою – 52 (33,1%). Недоступність ліків за вартістю асоціюється з суттєво вищою частотою депресії – 200 з 375 обстежених (53,3%), $p = 0,0001$, OR = 2,31 (1,54–3,48).

Висновки

1. Визначено чинники, які мають значний вплив на розвиток захворювання, але провідна роль у розвитку розладів психосоматичного здоров'я населення належить медико-соціальним та соціально-економічним факторам.

- Важливо відмітити про потребу звертати більше уваги на психологічне здоров'я, частіше проводити обстеження пацієнтів з метою раннього виявлення депресії адже її виявлено майже у половини (47,37%) досліджуваних.
- В подальшому вивчення депресії у пацієнтів за допомогою психометричних шкал значно підвищить ефективність терапії за рахунок кореляції їх психоемоційної сфери.

Перспективи подальших досліджень. Подальші дослідження будуть спрямовані на вивчення рівня впливу депресії та тривоги у пацієнтів за допомогою психометричних шкал, що в свою чергу сприятиме підвищенню ефективності терапії за рахунок кореляції психоемоційної сфери пацієнтів.

References

- Denysenko JuA. Stan zdorovya naselennja suchasnoi Ukraine: sociologichniy vimir. *Suchasne suspil'stvo*. 2012; 2: 143-9. [Ukrainian].
- Kocalevent RD, Mierke A, Danzer G, Klapp BF. Adjustment disorders as a stress-related disorder: a longitudinal study of the associations among stress, resources, and mental health. *PLoS One*. 2014; 9 (5): Art. No e97303. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0097303>.
- Kroenke K, Spitzer RL, Williams JB, Löwe B. The Patient Health Questionnaire Somatic, Anxiety, and Depressive Symptom Scales: a systematic review. *Gen Hosp Psychiatry*. 2010 Jul-Aug; 32 (4):3 45-59. PMID: 20633738. doi: 10.1016/j.genhosppsych.2010.03.006.
- Maercker A, Einsle F, Kollner V. Adjustment disorders as stress response syndromes: A new diagnostic concept and its exploration in a medical sample. *Psychopathology*. 2007; 40: 135–46. PMID: 17284941. DOI: 10.1159/000099290.
- Maxmen A. Stress: The privilege of health. *Nature*. 2016; 531 (7594): S58–S59. PMID: 26981730. DOI: 10.1038/531S58a.
- Strauss M, Pierer M, Schönknecht P. Adjustment disorders in internal medicine diseases. *Internist*. 2012; 3 (11): 1271–2. PMID: 23052325. DOI: 10.1007/s00108-012-3066-x.
- Schwarzer R, Lippke S, Luszczynska A. Mechanisms of health behavior change in persons with chronic illness or disability: the Health Action Process Approach (HAPA). *Rehabil Psychol*. 2011 Aug; 56 (3): 161-70. PMID: 21767036. doi: 10.1037/a0024509.

УДК 614.2:001.2:616-058-082

ВЛИЯНИЕ ФАКТОРОВ РИСКА НА РАЗВИТИЕ И ТЕЧЕНИЕ РАССТРОЙСТВ ПСИХОСОМАТИЧЕСКОГО ЗДОРОВЬЯ НАСЕЛЕНИЯ НА УРОВНЕ ПЕРВИЧНОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ

Корнацкий В. М., Михальчук В. М., Дяченко Л. О.

Резюме. Статья посвящена изучению влияния факторов риска на развитие и течение расстройств психосоматического здоровья населения, а именно на частоту формирования стресса с учетом признаков тревоги и депрессии, как основных показателей наличия нарушений психосоматического здоровья на уровне первичной медицинской помощи.

В исследовании приняли участие 532 пациентов (136 мужчин, 396 женщин), которые обращались за медицинской помощью в Бучанской городской поликлиники Киевской области. Исследования выполнялись в рамках разработанной программы методом социологического опроса согласно разработанной анкеты, которая включала определенный перечень вопросов.

Установлено, что течение и развитие расстройств психосоматического здоровья населения имеет зависимость от влияния факторов риска: медико-социальных, социально-экономических, экологических, наследственных, условий труда, быта и тому подобное. Дальнейшее изучение депрессии у пациентов с помощью психометрических шкал будет способствовать повышению эффективности терапии за счет корреляции психоэмоциональной сферы пациентов.

Ключевые слова: психосоматическое здоровье, депрессия, тревога, стресс.

UDC 614.2:001.2:616-058-082

Influence of Risk Factors on the Development and Progress of Psychosomatic Health Disorders at the Level of First Primary Medical Care

Kornatskii V. M., Mykhal'chuk V. M., Diachenko L. O.

Abstract. The article presents the study of risk factors and their influence on the development of psychosomatic health while giving the first primary medical care.

The purpose of the study is to investigate the influence of risk factors on the development and progression of psychosomatic health disorders of the population, namely the frequency of stress formation, taking into account the signs of anxiety and depression as the main indicators of existing psychosomatic health disorders, at the level of first aid.

The object and methods of research. The study comprised 532 patients (136 males, 396 females) who applied for medical assistance to Bucha City Clinic of Kyiv Oblast. The research was carried out within the framework of the developed program by the method of sociological survey according to the developed questionnaire, which included a certain list of questions.

Revealed that 144 (27.1%) of respondents are dissatisfied with low sanitary conditions, accompanied by an increased risk of depression in physical illness to backdrop 2.06 times ($p = 0.0001$). At the same time, dissatisfaction with working conditions psychological mark of 183 (34.4%), which makes a significant increased risk of depression in this group of patients in the 1.98 times – OR = 1,98 (1,38-2,85).

Analysis of self-assessment showed that 148 (27.9%) of respondents define status as "bad", 330 (62.2%) – "medium", 53 (9.9%) – "good". The incidence of depression is associated with poor condition 91 (61.5%), while in good material condition depression is met less frequently – in 19 (35.8%), $p = 0,001$, OR = 2,86 (1,42–5,81).

The bad material condition, probably, determines the appropriate characteristics of the availability of medicinal products. The availability of drugs at a cost is noted by 157 (29,5%) surveyed. In this category of somatic patients, the incidence of depression is lower – 52 (33.1%). The inaccessibility of drugs at cost is associated with a significantly higher frequency of depression – 200 out of 375 examined (53.3%), $p = 0.0001$, OR = 2.31 (1.54-3.48).

The conducted research allowed drawing the following *conclusions*: The study defined factors that have a significant impact on the development of the disease. The leading role in the development of psychosomatic health disorders of the population belongs to the medical-social and socio-economic factors. It is important to note the need to pay more attention to psychological health, to carry out a survey of patients more often in order to detect early depression as it is detected in almost half (47,37%) of the subjects. Further study of depression in patients with psychometric scales will significantly increase the effectiveness of therapy due to correlation of their psycho-emotional sphere.

Keywords: psychosomatic health, depression, anxiety, stress.

Стаття надійшла 17.11.2017 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs03.01.151

УДК 756.36-004.56-083:176-375.7

Латогуз С. И., Латогуз Ю. И.

КЛИНИЧЕСКИЕ И МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ КОМБИНИРОВАННОЙ ПРОТИВОАРИТМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ЭКСТРАСИСТОЛИИ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ С ФИНОПТИНОМ + АЛЬФА-ТОКОФЕРОЛОМ

Харьковский национальный медицинский университет, Украина

slatoguz@gmail.com

В работе представлены результаты изучения комбинированной медикаментозной коррекции аритмий с помощью сочетанного применения финоптина и альфа-токоферола, а также его влияния на метаболические, нейрогуморальные и гемодинамические механизмы при нарушениях ритма сердца. Клиническая эффективность комбинации финоптина и альфа-токоферола изучена у 36 больных, у больных с нарушениями ритма сердца при ХИБС, лечение финоптином которых не дало положительного эффекта (21 больной) или дало удовлетворительный терапевтический эффект (15 больных).

Таким образом, более выраженные положительные метаболические, нейрогуморальные и гемодинамические сдвиги при лечении финоптином с альфа-токоферолом отмечаются при хорошем терапевтическом эффекте у больных с мерцанием и трепетанием предсердий, с наджелудочковыми формами аритмий.

Ключевые слова: финоптин, альфа-токоферол, 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 ритма сердца являются наиболее грозными осложнениями ишемической болезни сердца (ИБС) [1, 3, 4]. Патогенез ИБС и осложняющих ее аритмий, исход заболевания во многом зависит от нарушений метаболизма, возникающих в результате ишемии и гипоксии миокарда [9, 12, 14].

Ведущая роль в реализации метаболического ответа принадлежит процессам перекисного окисления липидов [10, 11].

Активация процессов перекисного окисления липидов - важное патогенетическое звено в развитии аритмий у больных ХИБС [6, 7].

Возникновение дистрофических изменений в миокарде, признаков атеросклеротического и постинфарктного кардиосклероза, нарушений ритма сердца на фоне прогрессирования атеросклероза венечных артерий - все это в значительной степени обусловлено развитием малоуправляемого

Таблица 1 – Терапевтическая эффективность сочетанного применения финоптина и альфа-токоферола при нарушениях ритма сердца у больных ХИБС

Форма аритмии	Число наблюдений	Терапевтический эффект			Положительный эффект (%)
		Хороший	Удовлетворительный	Отсутствует	
НЖЭ	7	3	2	2	71,4
МА и ТП	18	10	5	3	80,0
ЖЭ	11	5	2	4	83,4
Итого:	36	18	9	9	63,6
%	100	50	25	25,0	
		75			

процесса биохимических реакций с образованием высокоактивных свободнорадикальных перекисных соединений [5].

Для инактивации этого процесса необходимы антиоксиданты, в том числе и неферментные, такие как витамин Е, аскорбиновая кислота, селен и др. [5, 8]. Среди этих веществ альфа-токоферол (витамин Е) – наиболее активный и чаще всего

применяемый антиоксидант. Он связывает радикалы полиненасыщенных жирных кислот, прерывая этим цепь свободно-радикальных реакций и таким образом предотвращает перекисное окисление липидов. Альфа-токоферол тормозит окисление селенидов в мембранах митохондрий, поддерживает активность глутатионпироксидазы - важного антиоксидантного фермента [2, 6, 7, 13].

Таблица 2 – Метаболические, нейрогуморальные и гемодинамические эффекты комбинации финоптина с альфа-токоферолом 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)	56,9 ± 2,9	55,8 ± 3,3	63,1 ± 6,5	61,4 ± 4,2	64,4 ± 2,3	62,2 ± 1,8
Норадреналин (НА)	139,3 ± 2,0	134,5 ± 2,1	173,1 ± 2,6	142,6 ± 1,8	139,8 ± 1,9	133,7 ± 2,4
Свободные жирные кислоты (СЖК)	857,3 ± 18,7	801,4 ± 12,6	897,8 ± 21,4	803,4 ± 17,3	904,3 ± 29,4	871,9 ± 31,5
Ацетил гидроперекиси (АГП)	13,9 ± 0,2	11,2 ± 0,15	15,8 ± 0,3	10,8 ± 0,2	15,1 ± 0,1	11,2 ± 0,2
Малоновый диальдегид (МДА)	12,2 ± 0,25	10,1 ± 0,1	14,4 ± 0,3	11,3 ± 0,2	14,1 ± 0,2	10,2 ± 0,25
Перекисный гемолиз эритроцитов (ПГЭ)	18,0 ± 0,3	17,3 ± 0,4	29,4 ± 0,3	21,4 ± 0,2	27,4 ± 0,4	18,3 ± 0,3
Лингвальный тест (ЛТ)	36,9 ± 1,8	35,8 ± 2,9	48,7 ± 1,2	36,7 ± 1,0	44,8 ± 1,3	40,4 ± 1,7
К+плазмы	3,9 ± 0,27	3,1 ± 0,3	4,8 ± 0,3	3,6 ± 0,1	4,1 ± 0,24	3,8 ± 0,21
К+эритроц.	75,4 ± 10,1	90,3 ± 11,0	79,9 ± 4,0	97,8 ± 2,2	80,5 ± 3,4	99,8 ± 2,7
Na+эритроц	22,9 ± 2,5	20,4 ± 2,6	32,5 ± 0,9	24,1 ± 1,0	32,1 ± 1,9	21,1 ± 1,0
К+пл/К+эр	0,05 ± 0,007	0,02 ± 0,01	0,06 ± 0,006	0,03 ± 0,005	0,07 ± 0,01	0,05 ± 0,02
Na+эр/К+эр	0,3 ± 0,02	0,18 ± 0,01	0,5 ± 0,04	0,3 ± 0,02	0,45 ± 0,03	0,3 ± 0,01
pH	7,34 ± 0,08	7,37 ± 0,1	7,34 ± 0,1	7,36 ± 0,1	7,35 ± 0,09	7,36 ± 0,07
pCO ₂	47,1 ± 1,2	44,0 ± 0,9	43,1 ± 0,6	33,3 ± 0,6	48,6 ± 1,2	40,3 ± 0,9
pO ₂	78,7 ± 1,9	83,9 ± 1,7	69,8 ± 1,1	87,1 ± 0,9	71,5 ± 1,0	79,8 ± 0,7
Частота сердечных сокращений (ЧСС)	69,0 ± 1,1	67,3 ± 1,2	76,3 ± 2,2	74,1 ± 2,5	68,4 ± 1,4	65,3 ± 1,8
Артериальное давление среднее (АДср)	100,0 ± 2,2	90,1 ± 2,0	105,4 ± 3,0	93,3 ± 2,0	101,4 ± 1,6	96,2 ± 1,8
Ударный объем (УО)	69,1 ± 0,8	72,3 ± 1,0	51,3 ± 1,2	63,2 ± 1,1	60,9 ± 1,8	62,1 ± 2,4
Минутный объем (МО)	4,53 ± 0,11	5,0 ± 0,3	4,1 ± 0,16	5,9 ± 0,09	4,17 ± 0,13	4,5 ± 0,24
Сердечный индекс (СИ)	2,36 ± 0,06	2,4 ± 0,06	2,04 ± 0,04	2,6 ± 0,03	2,2 ± 0,07	2,4 ± 0,09
Ударный индекс (УИ)	35,3 ± 0,4	36,1 ± 0,7	28,1 ± 0,3	35,5 ± 0,2	31,1 ± 1,0	33,5 ± 1,2
Общее периферическое сопротивление (ОПС)	1801 ± 20,5	1701 ± 21,0	2100 ± 24,0	1760 ± 41,0	2040 ± 34,2	1605 ± 28,8
Конечный диастолический диаметр левого желудочка (КДД)	53,0 ± 1,2	48,2 ± 1,1	54,5 ± 1,7	49,3 ± 1,1	53,1 ± 0,4	47,0 ± 0,3
Конечный систолический диаметр левого желудочка (КСД)	40,8 ± 0,4	39,7 ± 0,5	42,4 ± 1,2	37,8 ± 1,0	41,8 ± 1,8	40,9 ± 2,0
Конечный диастолический индекс (КДИ)	36,9 ± 1,9	36,7 ± 2,0	36,7 ± 1,1	33,0 ± 0,7	36,8 ± 1,4	34,9 ± 1,9
Фракция укорочения (ФУ)	19,9 ± 0,8	18,7 ± 1,3	22,0 ± 3,7	21,9 ± 2,7	22,7 ± 1,4	21,8 ± 1,8

Целью данного исследования было изучение в сравнительном аспекте с финоптином комбинированную медикаментозную коррекцию аритмий с помощью сочетанного применения финоптина и альфа-токоферола, а также его влияния на метаболические, нейрогуморальные и гемодинамические механизмы при нарушениях ритма сердца.

Материалы и методы исследования. Клиническая эффективность комбинации финоптина и альфа-токоферола изучена у 36 больных, у больных с нарушениями ритма сердца при ХИБС, лечение финоптином которых не дало положительного эффекта (21 больной) или дало удовлетворительный терапевтический эффект (15 больных): 31 мужчина и 5 женщин в возрасте от 30 до 78 лет. На фоне гипертонической болезни аритмии протекали у 29 больных, без гипертонической болезни – у 7 больных, с нарушением кровообращения IIA ст. – у 28, IIB ст. – у 6, III стадии – у 2 больных. В этой группе больных принимавших финоптин и альфа-токоферол, наджелудочковая экстрасистолия (НЖЭ) наблюдалась у 7, мерцание и трепетание предсердий – у 18, желудочковая экстрасистолия (ЖЭ) – у 11 больных. Все больные находились под постоянным кардиомониторным наблюдением, электрофизиологическим и гемодинамическим контролем. До лечения и после лечения комбинированной терапией проводилось исследование метаболических факторов и нейрогуморальных аспектов регуляции сердечно-сосудистой системы. Финоптин назначали в прежних дозах. Альфа-токоферол назначали в суточной дозе 100–200 мг внутрь в виде 10% масляного раствора или внутримышечно по 1 мл 10% масляного раствора в подогретом виде в течение 2–3 недель.

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.

При сочетанном применении финоптина с альфа-токоферолом положительный эффект, как это видно из **таблицы 1**, был отмечен в 75%, хороший – в 50%, удовлетворительный – в 25% случаев.

Терапевтический эффект отсутствовал у 9 больных, что составляет 25%. Положительный терапевтический эффект при наджелудочковой экстрасистолии наблюдался в 71,4%, при мерцании (МА) и трепетании предсердий (ТП) – в 83,4%, при желудочковой экстрасистолии – в 63,6%,

при наджелудочковых формах аритмии – в 80% случаев.

Таким образом, лечение финоптином и альфа-токоферолом более эффективно монотерапии финоптином (**табл. 1**) при всех нарушениях ритма сердца (75% и 63,2%), при каждом виде аритмий в отдельности (наджелудочковой экстрасистолии 71,4% и 66,6%, мерцании и трепетании предсердий – 83,4% и 66,7 %, при желудочковой экстрасистолии – 63,6% и 53,3%). Также как и при лечении финоптином, положительное действие более выражено при сочетанном применении финоптина и альфа-токоферола у больных с наджелудочковыми формами аритмий (80% и 66,65%).

В **таблице 2** представлены метаболические, нейрогуморальные и гемодинамические эффекты сочетанного применения финоптина и альфа-токоферола. Как следует из **таблицы 2**, под влиянием финоптина и альфа-токоферола наблюдаются более значительные положительные сдвиги в метаболических, нейрогуморальных и гемодинамических нарушениях у больных с аритмиями на фоне ХИБС при сравнении с монотерапией аллапинином.

Таким образом, сравнивая терапевтическую, метаболическую, нейрогуморальную и гемодинамическую эффективность финоптина и альфа-токоферола, можно сделать следующие **выводы**:

1. Большее количество положительных значимых сдвигов в гемодинамике, метаболизме и нейрогуморальных показателях, чем при монотерапии финоптином.
2. При наджелудочковой экстрасистолии достоверно уменьшаются содержание СЖК, АГП, МДА, коэффициенты $K_{пл}/K_{эр}$, $Na_{эр}/K_{эр}$, BE , pCO_2 , ОПС, КДД, увеличивается концентрация $K_{эр}$, pO_2 .
3. При мерцании и трепетании предсердий значительно снижаются содержание и показатели НА, СЖК, АГП, МДА, ПГЭ, ЛТ, К, $Na_{эр}$, коэффициенты $K_{пл}/K_{эр}$, $Na_{эр}/K_{эр}$, BE , pCO_2 , ОПС, КДД, КСД, КДИ и значимо увеличиваются показатели $K_{эр}$, pO_2 , УО, МО, СИ, УИ.
4. При желудочковой экстрасистолии достоверные различия наблюдаются в снижении АГП, МДА, ПГЭ, $Na_{эр}$, $Na_{эр}/K_{эр}$, pCO_2 , ОПС, КДД, а также в повышении $K_{эр}$, pO_2 .
5. Более выраженные положительные метаболические, нейрогуморальные и гемодинамические сдвиги при лечении финоптином с альфа-токоферолом отмечаются при хорошем терапевтическом эффекте у больных с мерцанием и трепетанием предсердий, с наджелудочковыми формами аритмий.
6. При лечении комбинацией финоптина с альфа-токоферолом отмечены более значимые положительные изменения в ПОЛ и АОС, обмене электролитов, гемодинамике и внутрисердечной кинетике.

7. Более выраженный положительный клинический, метаболический, нейрогуморальный и гемодинамический эффекты при назначении этой комбинации объясняется, в том числе, антиоксидантным действием альфа-токоферола, в снижении под его влиянием промежуточных и конечных продуктов ПОЛ, в повышении активности АОС.

Перспективы дальнейших исследований. Изучение комбинированной медикаментозной коррекции аритмий с помощью сочетанного применения финоптина и альфа-токоферола, а также его влияния на метаболические, нейрогуморальные и гемодинамические механизмы при нарушениях ритма сердца будет продолжено и изучено в последующих научных разработках.

References

1. Adnan A, Mazur NA. Opyt kombinirovannogo primeneniya antiaritmicheskikh preparatov I i III grupp u bolnykh s re-frakternymi k terapii aritmiyami. *Kardiologiya*. 1988; 3: 51-4. [Russian].
2. Voskresenskiy ON. Svobodnoradikalnyy put okisleniya lipidov i ego rol v patologii arteriy. V kn: «*Lipidy v organizme zhivotnykh i cheloveka*». M: 1974. s 36-45. [Russian].
3. Golitsyn SP, Malakhov VI, Sokolov SF. Chrespishchevodnaya elektro-kardiotimulyatsiya v diagnostike i lechenii narusheniy ritma serdtsa. *Kardiologiya*. 1990; 12: 105. [Russian].
4. Grigorov SS, Smirnov BV. Elektricheskaya stimulyatsiya serdtsa pri zheludochkovoy takhikardii. Opredelenie mekhanizma takhikardii. *Terapevticheskiy arkhiv*. 1980; 10: 22-5. [Russian].
5. Doshchitsin VL. *Prakticheskaya elektrokardiografiya*. M: Meditsina, 1987. 336 s. [Russian].
6. Zhdanyuk Yul. *Sostoyanie perekisnogo okisleniya lipidov u bolnykh kardiomiopatiyami i puti ego korrektsii antioksidantami*: avtoref. dis. ... kand. med. nauk, Abstr. PhD. (Med.). Kharkovskiy med institut: Kh; 1992. 24 s. [Russian].
7. Zhuravlev AI. *Bioantioksidanty v regulatsii metabolizma v norme i patologii*. M, 1982. s. 3-36. [Russian].
8. Kurmukov AG, Ermishina OA. Vliyanie ekdisterona na eksperimentalnye aritmii, izmeneniya gemodinamiki i sokratimosti miokarda, vyzvannye okklyuziey koronarnoy arterii. *Farmakologiya i toksikologiya*. 1991; 54 (1): 27-9. [Russian].
9. M'yanikov GV. Vpliv magneziyi sulfatu ta lazernogo oprominennya krovi na porushennya ritmu u khvorikh nestabilnoyu stenokardiyeyu. VI kongres Svito-voyi federatsiyi ukrayinskikh likarskikh tovaristv. 9-14 veresnya 1996 r. s 147. [Ukrainian].
10. Mandela VJ. Aritmii serdtsa: mekhanizmy, diagnostika, lechenie. Tom 3. Per s angl. Moskva: 1996. 462 s. [Russian].
11. Natalinskaya NYu, Stroev EA, Andrianov YuA. Vzaimootnosheniya mezhdru adgezivnymi i fermentativnymi svoystvami leykotsitov i narusheniyami ritma serdtsa u bolnykh stenokardiey. *Vestnik aritmologii*. 1995; 4: 168. [Russian].
12. Ruda MYa, Zysko AL. *Infarkt miokarda*. M: «Meditsina», 1981. s 187-389. [Russian].
13. Yakushev VS, Lifshits SI. Vliyanie gistidina na sodержanie malonovogo dialdegida v tkanyakh pri eksperimentalnom infarkte miokarda. *Voprosy medkhemii*. 1976: 476-8. [Russian].
14. Castelanos A. *Cardiac arrhythmias: mechanisms and management*. Philadelphia: Davis, 1980. 296 p.

УДК 756.36-004.56-083:176-375.7

КЛІНІЧНІ ТА МЕТАБОЛІЧНІ ЕФЕКТИ КОМБІНОВАНОЇ ПРОТИАРИТМІЧНОЇ ТЕРАПІЇ ЕКСТРАСИСТОЛІЇ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНУ ІШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ ФІНОПТИНОМ + АЛЬФА-ТОКОФЕРОЛОМ

Латогуз С. І., Латогуз Ю. І.

Резюме. В роботі представлені результати вивчення комбінованої медикаментозної корекції аритмій за допомогою поєднаного застосування фіноптіна і альфа-токоферолу, а також його впливу на метаболічні, нейрогуморальні і гемодинамічні механізми при порушеннях ритму серця. Клінічна ефективність комбінації фіноптіна і альфа-токоферолу вивчена у 36 хворих, у хворих з порушеннями ритму серця при ХІХС, лікування фіноптином у яких не дало позитивного ефекту (21 хворий) або дало задовільний терапевтичний ефект (15 хворих).

Таким чином, більш виражені позитивні метаболічні, нейрогуморальні і гемодинамічні зрушення при лікуванні фіноптином з альфа-токоферолом відзначаються при хорошому терапевтичному ефекті у хворих з мерехтінням і тріпотінням передсердь, з надшлуночковими формами аритмій.

Ключові слова: фіноптин, альфа-токоферол, хронічна ішемічна хвороба серця, надшлуночкова екстрасистолія, шлуночкова екстрасистолія.

UDC 756.36-004.56-083:176-375.7

**Clinical and Metabolic Effects of Combined
Anti-Arhythmic Therapy of Extrasystoly in Patients
with Chronic Ischemic Heart Disease by Phinoptin + Alpha-Tocopherol
Latoguz S. I., Latoguz J. I.**

Abstract. Heart rhythm disturbances are the most formidable complications of coronary heart disease. The pathogenesis of ischemic heart disease and complicating its arrhythmias, the outcome of the disease largely depends on the metabolic disorders that result from ischemia and myocardial hypoxia.

The leading role in the realization of the metabolic response belongs to the processes of lipid peroxidation.

Activation of processes of lipid peroxidation is an important pathogenetic link in the development of arrhythmias in patients with chronic ischemic heart disease.

The emergence of dystrophic changes in the myocardium, signs of atherosclerotic and post infarct cardiosclerosis, heart rhythm disturbances against the progression of atherosclerosis of coronary arteries – all this is largely due to the development of a small-controlled process of biochemical reactions with the formation of highly active free-radical peroxide compounds.

The clinical efficacy of the combination of phinoptin and alpha-tocopherol was studied in 36 patients, in patients with cardiac arrhythmias with chronic ischemic heart disease, whose treatment with phinoptin did not have a positive effect (21 patients) or gave a satisfactory therapeutic effect (15 patients): 31 men and 5 women aged from 30 to 78 years. Because of hypertension, arrhythmias occurred in 29 patients, without hypertension – in 7 patients with circulatory disturbance IIA – in 28, IIB – in 6, III stage – in 2 patients. In this group of patients who took phinoptin and alpha-tocopherol, supraventricular extrasystole was observed in 7, atrial fibrillation and flutter – in 18, ventricular extrasystole – in 11 patients. All patients were under constant cardiomonitor observation, electrophysiological and hemodynamic control. Prior to treatment and after treatment with combined therapy, metabolic factors and neurohumoral aspects of the regulation of the cardiovascular system were studied. Phinoptin was administered in the same dosage. Alpha-tocopherol was prescribed in a daily dose of 100–200 mg orally as a 10% oily solution or by intramuscular injection of 1 ml of 10% oily solution in a warmed state for 2–3 weeks.

Thus, comparing the therapeutic, metabolic, neurohumoral and hemodynamic efficacy of phinoptin and alpha-tocopherol, the following conclusions can be made: More positive significant shifts in hemodynamics, metabolism and neurohumoral indices than with monotherapy with phinoptin. More pronounced positive metabolic, neurohumoral and hemodynamic shifts in the treatment of phinoptin with alpha-tocopherol are noted with good therapeutic effect in patients with atrial fibrillation and flutter, with supraventricular forms of arrhythmia. When treated with a combination of phinoptin and alpha-tocopherol, more significant positive changes were noted in the lipid peroxidation of lipids and the antioxidant system, the exchange of electrolytes, hemodynamics, and intracardiac kinetics.

Keywords: phinoptin, alpha-tocopherol, chronic ischemic heart disease, supraventricular extrasystole, ventricular extrasystole.

Стаття надійшла 10.11.2017 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs03.01.156

УДК 611.91+611.95 : 572.543

Літмус О. І., Деркач Н. В., Літмус В. І.

С-159Т ПОЛІМОРФІЗМ ГЕНУ CD14 ТА ЦИТОКІНОВИЙ ПРОФІЛЬ ПРИ АТОПІЧНОМУ ДЕРМАТИТУ У ДОРОСЛИХ

Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, Київ, Україна

n.derkach@i.ua

Метою дослідження було вивчити поліморфізм С-159Т гену CD14 рецептора та вміст сироваткових цитокінів при екзогенному та ендогенному atopічному дерматиті у дорослих.

У дослідження було включено 96 дорослих хворих на atopічний дерматит. Групу контролю склали 90 здорових волонтерів. Для аналізу поліморфізму гену був використаний метод полімеразної ланцюгової реакції з електрофоретичною детекцією. Вміст загального IgE та цитокінів ФНП- α , ІЛ-2, γ -ІФ, ІЛ-4, ІЛ-5, ІЛ-10, ТФР- β в сироватці крові визначали методом імуноферментного аналізу.

У результаті дослідження було встановлено, що превалювання генотипу СС призводить до підвищення ризику розвитку екзогенного atopічного дерматиту, що пов'язано з високими рівнем загального IgE, ІЛ-5 та низьким ІЛ-10, ТФР- β при даному генотипі. При цьому зниження ризику розвитку як ендогенного так і екзогенного atopічного дерматиту асоціюється з превалюванням в популяції генотипів СТ та ТТ. Знижений ризик розвитку АД при наявності алелі Т може пояснюватися низькою концентрацією ІЛ-5 та високою ІЛ-10, ТФР- β в порівнянні з гомозиготним генотипом СС.

Встановлено, що ризик розвитку atopічного дерматиту підвищений при превалюванні алелі С та знижений при алелі Т поліморфної ділянки С-159Т CD14 рецептора.

Ключові слова: С-159Т поліморфізм, цитокіни, atopічний дерматит.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота виконувалась в рамках планових науково-дослідних тем кафедри дерматовенерології «Оптимізація алгоритмів діагностики, лікування хронічних дерматозів, новоутворень шкіри та інфекцій, що передаються статевим шляхом з урахуванням впливу фонових патологій, соціальних факторів та чинників довкілля» (№ держ. реєстрації 0115U002359, терміни виконання 02.15-12.19); та кафедри клінічної, лабораторної імунології та алергології «Вивчення сучасних методів діагностики наявності мажорних та міnorних

алергенів, аутоімунних процесів при алергічних захворюваннях та імунопатологічних станах; імуномодуюча та алерген-специфічна терапія» (№ держ. реєстрації 0015U002162, терміни виконання роботи 02.15-12.19).

Вступ. Наше теперішнє розуміння про atopічний дерматит (АД) різко змінилось на протязі останніх років, головним чином через значний прогрес у епідеміології та генетиці, величезний прорив в розумінні концепції atopічного маршу [1], а також розкриття нових аспектів щодо анамнезу хвороби [2, 3] та вивчення форм АД, які персистують на протязі всього життя [4, 5].

Гігієнічна гіпотеза була сформульована наприкінці 80-х років, виходячи з спостереження, що АД та сінна лихоманка були менш поширені серед дітей Великої Британії, які зростали з більшою кількістю старших братів і сестер [6].

Спочатку ця гіпотеза була пояснена тим, що у великих сім'ях більш висока контамінація з вірусними та бактеріальними патогенами. Гігієнічна гіпотеза стимулювала велику кількість як епідеміологічних, так і імунологічних досліджень. Наприклад, на моделях тварин було показано, що алергічні хвороби виникають, коли дозріваюча імунна система позбавляється обов'язкової стимуляції мікробними антигенами, особливо якщо це відбувається безпосередньо після пологів або навіть внутрішньоматочно [7].

Захисний ефект від розвитку АД може бути пов'язаний з споживанням непастеризованого фермерського молока та експозицією ендотоксину грамотригативних бактерій. Час, як і ступінь впливу, швидше за все, має важливе значення, як це, наприклад, було показано для ендотоксину, де тільки високий рівень експозиції в ранньому віці має протекторні властивості [8].

З точки зору імунології, ця гіпотеза пояснюється наявністю дисбалансу між імунною відповіддю 1 та 2 типу. Мікробна стимуляція дендритних клітин через Toll-подібні рецептори на рівні слизової оболонки шлунково-кишкового тракту або інших лімфоїдних тканин в ранньому віці може стимулювати

регуляторні Т-клітини, які в свою чергу через виділення інтерлейкіну 10 та трансформуючого фактору росту β захищають від розвитку алергії [9, 10].

Генетичний поліморфізм та вплив мікроорганізмів на імунну систему тісно пов'язані з модуляцією запалення шкіри при АД, в тому числі через активацію рецепторного комплексу CD14/TLR-4 ендотоксинам грамнегативних бактерій.

Ген CD14 рецептору локалізується в хромосомі 5q31.1, має 2 екзона та 3900 нуклеотидів [11]. В тих самих локусах знаходяться гени, які відповідають за синтез IgE. Вивчення C-159T поліморфізму (rs2569190) CD14 рецептора приділяють велику увагу [12]. Для цього поліморфізму характерне заміщення цитозину (С-цитозин) на тимін (Т-тимін) в 159 позиції промоторної ділянки, що призводить до присутності в популяції гомозиготи по цитозину і тиміну (CC, TT) і гетерозиготи цитозин-тимін (CT) [11].

В першому дослідженні по вивченню C-159T поліморфізму було показано, що у дітей з алергією та генотипом CC рівень загального IgE був достовірно вищий в порівнянні з генотипом TT. Кількість позитивних шкірних тестів була достовірно більшою у пацієнтів з генотипом CC в порівнянні з TT [11]. В популяції Нідерландів показало, що у пацієнтів з позитивними шкірними тестами рівень загального IgE достовірно ($p < 0,05$) вищий при CC в порівнянні з TT генотипом [13]. В Австралії було встановлено, що ризик розвитку atopії у дітей значно вищий при CC генотипі (ВШ = 2,0, $P = 0,04$) [14].

Визначення фенотипів і генотипів, з одного боку, та потенційних біомаркерів з іншого є ключовими елементами для успішного розвитку нових та персоналізованих терапевтичних підходів у хворих на АД [15].

Мета дослідження: вивчити поліморфізм C-159T гену CD14 рецептора та вміст сироваткових цитокінів при екзогенному та ендогенному дерматиту у дорослих.

Матеріали та методи дослідження. У дослідження було включено 96 дорослих хворих на АД. Групу контролю склали 90 здорових волонтерів. Для діагностики АД використовували критерії у відповідності до протоколу затвердженого МОЗ України № 85 від 11.02.2016 р. «Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «атопічний дерматит» [16].

Всі пацієнти з atopічним дерматитом в залежності від рівня загального IgE та позитивності хоча б до одного алергену за результатами шкірних прик-тестів були розділені на 2 основні групи: екзогенний або IgE-залежний АД (рівень загального IgE більше 100 МО/мл) та ендогенний або IgE-незалежний АД (рівень загального IgE менше 100 МО/мл). Рівень

загального IgE визначався методом імуноферментного аналізу.

За результатами визначення загального IgE та проведення шкірних прик-тестів було ідентифіковано 34 пацієнта з екзогенним (IgE-залежним) та 62 з ендогенним (IgE-залежним) АД.

Для аналізу поліморфізму гену рецептора CD14 (C-159T, rs2569190) був використаний метод алель-специфічної полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) з електрофоретичною детекцією. Постановка алель-специфічної ПЛР здійснювалася за допомогою наборів «Мутація антигену диференціювання моноцитів C-159T» виробництва «Літех» згідно інструкції виробника.

Вміст цитокінів ФНП- α , ІЛ-2, γ -ІФ, ІЛ-4, ІЛ-5, ІЛ-10, ТФР- β визначали методом імуноферментного аналізу.

Статистична обробка результатів проводилася за допомогою програми «Minitab 16». Для перевірки розподілу на нормальність використовували тест Колмогорова-Смірнова, порівняння центральних тенденцій двох незалежних вибірок з використанням U-критерію Манна-Уїтні і порівняння середніх двох незалежних вибірок за критерієм Стюдента. Кількісні змінні представлені у вигляді середніх значень ($\bar{X}$) і середньоквадратичних відхилень (SD) або 95% довірчим інтервалом для параметричних методів, і медіани (Me) з 1 (Q1) і 3 (Q3) квартилем або 95% довірчим інтервалом для непараметричних. Множинне порівняння проводилось за допомогою критеріїв Краскала-Уолліса, ANOVA з поправкою Банфероні та Шеффе.

Розподіл генотипів відповідно до закону Харді-Вайнберга, визначення різниці частот генотипів, алелів контролю та хворих на atopічний дерматит проводилось з використанням логістичної регресії за допомогою on-line програми (<http://ihg.gsf.de/cgi-bin/hw/hwa1.pl>).

Усі досліді проводили у відповідності до Конвенції Ради Європи «Про захист прав людини і людської гідності в зв'язку з застосуванням досягнень біології та медицини: Конвенція про права людини та біомедицину (ETS № 164)» від 04.04.1997 р., і Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації (2008 р.). У всіх пацієнтів і волонтерів отримано добровільну письмову згоду на участь в науковому дослідженні.

Результати дослідження та їх обговорення. Відмінності в частоті генотипів і алелів здорових волонтерів і пацієнтів з atopічним дерматитом представлені в **таблиці 1**.

Частота розподілу генотипів поліморфної ділянки C-159T (**табл. 1**) контролю достовірно відрізнялась ($P = 0,024$) від загальної групи пацієнтів з АД.

Таблиця 1 – Частота розподілу генотипів та алелів CD14 (C-159T) у хворих на atopічний дерматит та здорових волонтерів

Генотипи/ Алелі	Контроль, n (%)	АД, n (%)	Статистичні дані
СС	20 (22,2%)	39 (40,6%)	$\chi^2 = 7,452$, $P = 0,024$ Ризик по алелю Т CC<->CT, ВШ = 0,395; $P = 0,008$
СТ	48 (53,3%)	37 (38,5%)	
ТТ	22 (24,5%)	20 (20,9%)	
СТ+ТТ	70 (77,8%)	57 (59,4%)	Ризик по алелю Т (CC<->СТ+ТТ), ВШ = 0,418; $P = 0,007$
С	88 (48,9%)	115 (59,9%)	Ризик по алелю С (Т<->С), ВШ = 1,561; $P = 0,033$
Т	92 (51,1%)	77 (40,1%)	Ризик по алелю Т (С<->Т), ВШ = 0,640; $P = 0,033$

Примітки: ВШ – відношення шансів, P – достовірність відмінностей.

Так частота генотипу СС (40,6%) була більшою, а СТ (38,5%) та ТТ (20,9%) меншою у хворих на АД в порівнянні з контрольною групою (СС – 22,2%, СТ – 53,3%, ТТ – 24,5%). При використанні моделі ризику по алелі Т було встановлено, що ризик розвитку АД достовірно знижений при превалюванні у здорових волонтерів генотипу СТ (ВШ = 0,395) та присутності алеля Т (ВШ = 0,640) в порівнянні з гомозиготним генотипом СС. Домінантна модель (СС<->СТ+ТТ) також показала зниження ризику розвитку АД (ВШ = 0,418) при збільшенні присутності алелю Т в контрольній групі. В свою чергу порівняння різниці частот алелів виявило підвищення ризику розвитку АД (ВШ = 1,561) при наявності алеля С.

Отже, проведений статистичний аналіз, з однієї сторони показав, що присутність алелю Т має протективний характер щодо розвитку АД, а з іншої ризик значно зростає при наявності алелю С. Отримані результати необхідно додатково проаналізувати з врахуванням розподілу пацієнтів на екзогенний та ендогенний АД. Результати такого аналізу представлені в **таблицях 2 та 3**.

При порівнянні частот розподілу генотипів (**табл. 2**) у хворих на екзогенний АД з контролем були виявлені аналогічні результати, які отримані на попередньому етапі. Хоча ризик розвитку екзогенного АД при наявності алелю Т (СС<->СТ, ВШ = 0,286; СС<->СТ+ТТ, ВШ = 0,321) був ще значніше знижений в порівнянні з загальною гру-

пою пацієнтів (**табл. 1**). Збільшення частоти алелю С достовірно підвищувало ризик розвитку (ВШ = 1,798, $P = 0,043$) екзогенної форми АД.

Частота генотипів С-159Т у пацієнтів з ендогенним АД (**табл. 3**) достовірно не відрізнялась ($P = 0,052$) від контрольної групи. Хоча при використанні доміантної моделі (СС<->СТ+ТТ) було виявлено, що ризик розвитку ендогенного АД достовірно знижений (ВШ = 0,484; $P = 0,045$) при наявності алелю Т. При даному фенотипі АД ризик розвитку захворювання не пов'язаний (ВШ = 1,448; $P = 0,115$) з присутністю алелю С.

Таким чином, проведений статистичний аналіз щодо порівняння частот генотипів та алелів С-159Т встановив, що ризик розвитку АД підвищений тільки для екзогенної форми і пов'язаний з превалюванням гомозиготного генотипу СС та знижений при наявності алелю Т як для екзогенного так і ендогенного фенотипу.

Виявлені результати можуть бути пов'язані з вмістом загального IgE. Концентрація IgE в залежності від розділення груп на генотипи СС, СТ та ТТ представлена на **рис. 1**.

Вміст загального IgE (**рис. 1**) у пацієнтів з генотипом СС в контрольній групі (Ме – 37,18; 95% ДІ: 21,18 – 48,19), загальній групі (Ме – 89,95; 95% ДІ: 66,96 – 239,38), групі з екзогенним (Ме – 387,71; 95% ДІ: 303,68 – 635,36) та ендогенним АД (Ме – 61,88; 95% ДІ: 41,10 – 77,17) був достовірно вищим ($P < 0,05$) в порівнянні з генотипом СТ та ТТ.

Таблиця 2 – Частота розподілу генотипів та алелів CD14 (C-159T) у хворих на екзогенний atopічний дерматит та здорових волонтерів

Генотипи/ Алелі	Контроль, n (%)	Екзогенний АД, n (%)	Статистичні дані
СС	20 (22,2%)	16 (47,1%)	$\chi^2 = 7,683$, $P = 0,022$ Ризик по алелю Т CC<->CT, ВШ = 0,286; $P = 0,007$
СТ	48 (53,3%)	11 (32,3%)	
ТТ	22 (24,5%)	7 (20,6%)	
СТ+ТТ	70 (77,8%)	18 (52,9%)	Ризик по алелю Т (CC<->СТ+ТТ), ВШ = 0,321; $P = 0,007$
С	88 (48,9%)	43 (63,2%)	Ризик по алелю С (Т<->С), ВШ = 1,798; $P = 0,043$
Т	92 (51,1%)	25 (36,8%)	Ризик по алелю Т (С<->Т), ВШ = 0,556; $P = 0,043$

Примітки: ВШ – відношення шансів, P – достовірність відмінностей.

Таблиця 3 – Частота розподілу генотипів та алелів CD14 (C-159T) у хворих на ендogenous атопічний дерматит та здорових волонтерів

Генотипи/ Алелі	Контроль, n (%)	Ендogenous АД, n (%)	Статистичні дані
СС	20 (22,2%)	23 (37,1%)	$\chi^2 = 4,043$, $P = 0,132$
СТ	48 (53,3%)	26 (41,9%)	Ризик по алелю Т
ТТ	22 (24,5%)	13 (21,0%)	СС $\leftrightarrow$ СТ, ВШ = 0,471; $P = 0,052$
СТ+ТТ	70 (77,8%)	39 (62,9%)	Ризик по алелю Т (СС $\leftrightarrow$ СТ+ТТ), ВШ = 0,484; $P = 0,045$
С	88 (48,9%)	72 (58,1%)	Ризик по алелю С (Т $\leftrightarrow$ С), ВШ = 1,448; $P = 0,115$
Т	92 (51,1%)	52 (41,9%)	Ризик по алелю Т (С $\leftrightarrow$ Т), ВШ = 0,691; $P = 0,115$

Примітки: ВШ – відношення шансів, P – достовірність відмінностей.

Отже, в незалежності від досліджуваної групи рівень загального IgE залежить від приналежності до гомозиготного генотипу СС. Така висока концентрація IgE з генотипом СС може бути результатом реципрокного впливу цитокінів імунної відповіді 1/2 типу та регуляторної дії супресорних медіаторів.

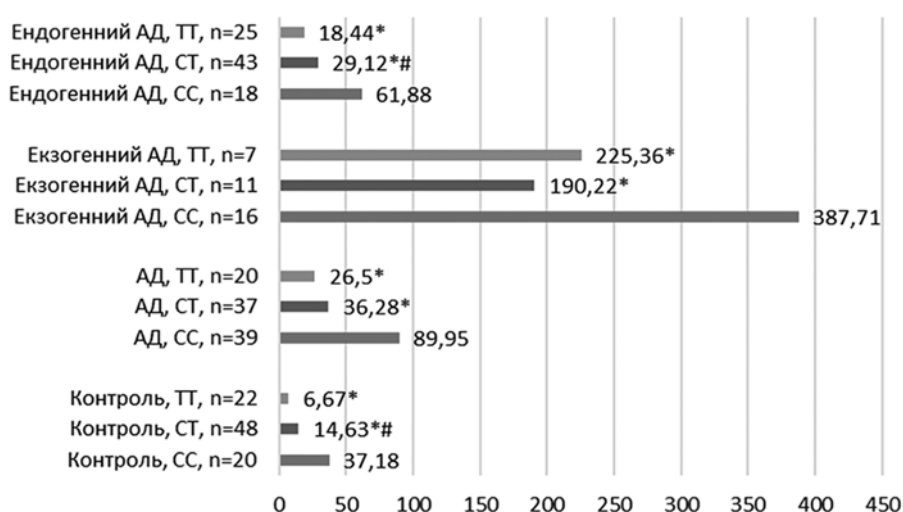
Концентрація цитокінів імунної відповіді 1 типу у всіх досліджуваних групах в залежності від приналежності до генотипу СС, СТ та ТТ представлена в **таблиці 4**.

Вміст ФНП- α , ІЛ-2 та ІФ- γ (**табл. 4**) при множинному статистичному аналізі у всіх досліджуваних груп достовірно не відрізнявся ($P > 0,05$) між генотипами СС, СТ та ТТ. Концентрація ФНП- α була достовірно вищою ($P < 0,05$) контролю тільки у пацієнтів з ендogenous АД при наявності генотипу СС та СТ. В свою чергу у пацієнтів з екзогенним АД вміст ФНП- α та ІЛ-2 був достовірно вищим ($P < 0,05$) контролю при генотипі ТТ.

Вміст цитокінів імунної відповіді 2 типу представлена в **таблиці 5**.

В контрольній групі (**табл. 5**) рівень ІЛ-4 достовірно не відрізнявся ($P > 0,05$) між досліджуваними генотипами. В свою чергу у волонтерів контрольної групи з генотипом СС концентрація ІЛ-5 була достовірно вищою ($P < 0,05$) в порівнянні з генотипами СТ та ТТ. У хворих на АД з генотипом СС як в загальній групі так і при екзогенному та ендogenous фенотипі вміст ІЛ-4 та ІЛ-5 був достовірно більшим ($P < 0,05$) в порівнянні з СТ та ТТ генотипами. Концентрація ІЛ-4 були достовірно вищою ($P < 0,05$) контролю у пацієнтів з екзогенним АД та генотипом СС.

Вміст ІЛ-10 та ТФР- β (**табл. 6**) у здорових волонтерів з генотипом СС був достовірно нижчим ($P < 0,05$) у порівнянні з генотипами СТ та ТТ. Аналогічні результати були отримані і для всіх досліджуваних груп. Концентрація ІЛ-10 та ТФР- β була значно нижчою у пацієнтів з генотипом СС. Тільки у пацієнтів з генотипом СС вміст ІЛ-10 був достовірно нижчим ($P < 0,05$) контролю. Концентрація ТФР- β при генотипі СС була достовірно нижчою

**Рис. 1.** Вміст загального IgE в залежності від розподілу за генотипами C-159T

(* – достовірність відмінностей між групою з генотипом СС по відношенню до генотипів СТ та ТТ;

– достовірність відмінностей між генотипом СТ та ТТ)

Таблиця 4 – Вміст сироваткових цитокінів ФНП- α , ІЛ-2 та ІФ- γ в залежності від розподілу за генотипами C-159T

		Контроль, n = 90	АД, n = 96	Екзогенний АД, n = 34	Ендогенний АД, n = 62	P1
ФНП- α , пг/мл	CC	1,36 $\pm$ 0,78	1,83 $\pm$ 1,03	1,37 $\pm$ 0,90	2,16 $\pm$ 1,00#	0,021
	CT	1,34 $\pm$ 0,66	1,78 $\pm$ 0,96	1,55 $\pm$ 0,95	1,88 $\pm$ 0,97#	0,034
	TT	1,25 $\pm$ 0,80	1,78 $\pm$ 0,93	2,30 $\pm$ 0,93*	1,50 $\pm$ 0,84	0,035
	P2	0,852	0,969	0,098	0,152	–
ІЛ-2, пг/мл	CC	10,95 $\pm$ 6,67	16,23 $\pm$ 9,74	18,17 $\pm$ 11,74	14,88 $\pm$ 8,08	0,099
	CT	12,85 $\pm$ 7,47	16,56 $\pm$ 9,41	14,31 $\pm$ 8,63	17,51 $\pm$ 9,72	0,102
	TT	8,80 $\pm$ 5,17	14,17 $\pm$ 7,60	16,94 $\pm$ 11,02*	12,67 $\pm$ 4,89	0,020
	P2	0,069	0,624	0,656	0,216	–
ІФ- γ , пг/мл	CC	1,12 $\pm$ 0,61	1,23 $\pm$ 0,81	1,34 $\pm$ 0,93	1,15 $\pm$ 0,74	0,840
	CT	1,02 $\pm$ 0,63	1,27 $\pm$ 0,76	1,08 $\pm$ 0,56	1,35 $\pm$ 0,83	0,207
	TT	0,98 $\pm$ 0,68	1,47 $\pm$ 0,95	1,47 $\pm$ 1,16	1,46 $\pm$ 0,88	0,233
	P2	0,768	0,557	0,631	0,501	–

Примітки: P1 – достовірність при множинному порівнянні ANOVA з поправкою Банфероні між досліджуваними групами; P2 – достовірність при множинному порівнянні ANOVA з поправкою Банфероні між генотипами; * – достовірність відмінностей між контролем та екзогенним АД, P<0,05; # – достовірність відмінностей між контролем та ендогенним АД.

контролю (P<0,05) тільки у пацієнтів загальної групи. Крім цього було встановлено, що рівень ІЛ-10 при генотипі TT був достовірно вищим (P<0,05) в порівнянні з генотипом CT в контрольній, загальній групі та у пацієнтів з ендогенним АД. Концентрація ТФР- β також була достовірно вищою (P<0,05) у пацієнтів всіх досліджуваних груп з генотипом TT в порівнянні з CT.

В українській популяції був вивчений поліморфізм гену рецептора CD14 (C159T) у 275 пацієнтів з atopічним та 56 пацієнтів з неатопічним фенотипом бронхіальної астми. У пацієнтів з неатопічною астмою частота розподілу генотипів достовірно відрізнялася ($\chi^2 = 14,86$, $p = 0,00012$) від atopічної. Результати дослідження показали, що протективні властивості по відношенню до розвитку неатопічної бронхіальної астми пов'язані з переважан-

ням алеля T, а ймовірність захворіти на неатопічну астму – з перевагою алеля C [17].

В іншому дослідженні було встановлено, що у пацієнтів з T алелю спостерігається достовірно більша кількість позитивних шкірних алерготестів у порівнянні з C алелю [18]. Ще в одному дослідженні було показано, що у пацієнтів з генотипами CT та TT достовірно збільшується ризик розвитку екземи. Також у цих хворих з CT та TT генотипом рівень IgE був достовірно вищим в порівнянні з CC [19]. В популяції Китаю було виявлено, що ризик розвитку atopічної астми достовірно вищий у дітей, які є носіями алеля T. Рівень загального IgE був достовірно вищим (p<0,05) у дітей з TT в порівнянні з CC генотипом [20]. При вивченні асоціації астми, риніту, екземи, сенсibiliзації та IgE з C159T поліморфізмом було встановлено, що частота позитивних

Таблиця 5 – Вміст сироваткових цитокінів ІЛ-4 та ІЛ-5 в залежності від розподілу за генотипами C-159T

		Контроль, n = 90	АД, n = 96	Екзогенний АД, n = 34	Ендогенний АД, n = 62	P1
ІЛ-4, пг/мл	CC	13,06 $\pm$ 7,23	28,59 $\pm$ 7,61*	30,07 $\pm$ 8,45*	27,57 $\pm$ 6,96*	<0,001
	CT	17,16 $\pm$ 7,51	18,46 $\pm$ 6,07#	20,37 $\pm$ 6,41#	17,65 $\pm$ 5,86#	0,498
	TT	18,16 $\pm$ 7,75	15,18 $\pm$ 6,93#	11,61 $\pm$ 6,43#&	17,10 $\pm$ 6,63#	0,172
	P2	0,065	<0,001	<0,001	<0,001	–
ІЛ-5, пг/мл	CC	24,66 $\pm$ 8,24	30,13 $\pm$ 7,55	30,54 $\pm$ 7,53	29,85 $\pm$ 7,72	0,051
	CT	15,95 $\pm$ 6,68#	18,07 $\pm$ 5,54#	20,38 $\pm$ 4,36#	17,09 $\pm$ 5,77#	0,118
	TT	15,11 $\pm$ 5,75#	14,33 $\pm$ 4,63#	16,07 $\pm$ 6,57#	13,38 $\pm$ 3,09#	0,653
	P2	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	–

Примітки: P1 – достовірність при множинному порівнянні ANOVA з поправкою Банфероні між досліджуваними групами; P2 – достовірність при множинному порівнянні ANOVA з поправкою Банфероні між генотипами; * – достовірність відмінностей контролю від досліджуваних груп, P<0,05; # – достовірність відмінностей між групою з генотипом CC по відношенню до генотипів CT та TT; & – достовірність відмінностей між генотипом CT та TT.

Таблиця 6 – Вміст сироваткових цитокінів ІЛ-10 та ТФР-β в залежності від розподілу за генотипами C-159T

		Контроль, n = 90	АД, n = 96	Екзогенний АД, n = 34	Ендогенний АД, n = 62	P1
ІЛ-10, пг/мл	СС	36,38±10,18	22,98±8,54*	21,90±7,21*	23,73±9,44*	<0,001
	СТ	50,63±14,85#	46,44±10,29#	48,05±6,27#	45,77±11,62#	0,312
	ТТ	60,88±9,95#&	58,84±10,50#&	56,20±9,95#	60,25±10,91#&	0,740
	P2	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	–
ТФР-β, пг/мл	СС	24,76±6,57	20,00±6,43*	19,26±6,39	20,51±6,55	0,036
	СТ	41,64±9,88#	35,71±6,25*#	36,31±4,05#	35,46±7,03*#	0,002
	ТТ	45,86±7,95#	45,45±6,26#&	44,09±4,86#&	46,18±6,97#&	0,926
	P2	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	–

Примітки: P1 – достовірність при множинному порівнянні ANOVA з поправкою Банфероні між досліджуваними групами; P2 - достовірність при множинному порівнянні ANOVA з поправкою Банфероні між генотипами; * – достовірність відмінностей контролю від досліджуваних груп, P<0,05; # - достовірність відмінностей між групою з генотипом СС по відношенню до генотипів СТ та ТТ; & – достовірність відмінностей між генотипом СТ та ТТ.

шкірних алерготестів у пацієнтів з СС достовірно не відрізнялась від ТТ генотипу [21].

Таким чином, аналізуючи отримані нами результати, можна прийти до заключення, що перевагування генотипу СС призводить до підвищення ризику розвитку екзогенного АД, що очевидно пов'язано з високими рівнем загального ІgЕ, ІЛ-5 та низьким ІЛ-10, ТФР-β при даному генотипі. При цьому зниження ризику розвитку як ендогенного так і екзогенного АД асоціюється з перевагуванням в популяції генотипів СТ та ТТ. Знижений ризик розвитку АД при наявності алелі Т може пояснюватися низькою концентрацією ІЛ-5 та високою ІЛ-10, ТФР-β в порівнянні з гомозиготним генотипом СС.

Висновки

1. Ризик розвитку atopічного дерматиту достовірно підвищений (P = 0,033) при перевагуванні алелі

С поліморфної ділянки CD14 рецептора. При наявності генотипу СС у пацієнтів з екзогенним atopічним дерматитом характерні високі рівні загального ІgЕ, ІЛ-5 та низькі ІЛ-10, ТФР-β в порівнянні з іншими генотипами.

2. Зниження ризику розвитку як ендогенного так екзогенного atopічного дерматиту асоціюється з перевагуванням в популяції генотипів СТ та ТТ. Знижений ризик розвитку atopічного дерматиту при наявності алелі Т характеризується низькою концентрацією ІЛ-5 та високою ІЛ-10, ТФР-β в порівнянні з гомозиготним генотипом СС.

Перспективи подальших досліджень.

Надалі планується вивчення поліморфізму гену TLR-4 (Asp299Gly) при atopічному дерматиті у дорослих.

References

1. Dharmage SC, Lowe AJ, Matheson MC, Burgess JA, Allen KJ, Abramson MJ. Atopic dermatitis and the atopic march revisited. *Allergy*. 2014; 69 (1): 17–27. PMID: 24117677. DOI: 10.1111/all.12268.
2. Pyun BY. Natural history and risk factors of atopic dermatitis in children. *Allergy, Asthma & Immunology Research*. 2015; 7 (2): 101–5. PMID: PMC4341330. doi: 10.4168/aa.2015.7.2.101.
3. Garmhausen D, Hagemann T, Bieber T, Dimitriou I, Fimmers R, Diepgen T, Novak N. Characterization of different courses of atopic dermatitis in adolescent and adult patients. *Allergy*. 2013; 68 (4): 498–506. <https://doi.org/10.1111/all.12112>.
4. Margolis JS, Abuabara K, Bilker W, Hoffstad O, Margolis DJ. Persistence of mild to moderate atopic dermatitis. *JAMA dermatology*. 2014; 150 (6): 593–600. PMID: 24696036. PMID: PMC4352328. DOI: 10.1001/jamadermatol.2013.10271.
5. Mortz CG, Andersen KE, Dellgren C, Barington T, Bindslev-Jensen C. Atopic dermatitis from adolescence to adulthood in the TOACS cohort: prevalence, persistence and comorbidities. *Allergy*. 2015; 70 (7): 836–45. PMID: 25832131. DOI: 10.1111/all.12619.
6. Strachan DP. Hay fever, hygiene, and household size. *BMJ: British Medical Journal*. 1989; 299 (6710): 1259–60. PMID: 2513902. PMID: PMC1838109. <https://doi.org/10.1136/bmj.299.6710.1259>.
7. Bach J-F. The protective effect of infections on immune disorders. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2005; 40 (Suppl 1): S8. <https://doi.org/10.1097/00005176-200504001-00005>.
8. Matricardi PM, Bonini S High microbial turnover rate preventing atopy: a solution to inconsistencies impinging on the hygiene hypothesis? *Clinical and Experimental Allergy: Journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*. 2000; 30 (11): 1506–10. PMID: 11069557. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2222.2000.00994.x>.

9. Okada H, Kuhn C, Feillet H, Bach J-F. The "hygiene hypothesis" for autoimmune and allergic diseases: an update. *Clinical and Experimental Immunology*. 2010; 160 (1): 1–9. PMID: 20415844. PMCID: PMC2841828. DOI: 10.1111/j.1365-2249.2010.04139.x.
10. Kantor R, Silverberg JI. Environmental risk factors and their role in the management of atopic dermatitis. *Expert Review of Clinical Immunology*. 2017; 13 (1): 15–26. PMID: 27417220. PMCID: PMC5216178. DOI: 10.1080/1744666X.2016.1212660.
11. Baldini M, Lohman I Carla, Halonen M, Erickson RP, Holt PG, Martinez FD. A polymorphism* in the 5' flanking region of the CD14 gene is associated with circulating soluble CD14 levels and with total serum immunoglobulin E. *American journal of respiratory cell and molecular biology*. 1999; 20 (5): 976–83. PMID: 10226067. <https://doi.org/10.1165/ajrcmb.20.5.3494>.
12. Zhao L, Bracken MB. Association of CD14-260 (-159) C> T and asthma: a systematic review and meta-analysis. *BMC medical genetics*. 2011; 12 (1): 93. PMCID: PMC3148550. doi: 10.1186/1471-2350-12-93.
13. Koppelman GH, Reijmerink NE, Stine O Colin, Timothy DH, Whittaker PA, Meyers DS, Dirkje P, Eugene RE. Association of a promoter polymorphism of the CD14 gene and atopy. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2001; 163 (4): 965–9. PMID: 11282774. <https://doi.org/10.1164/ajrcmb.163.4.2004164>.
14. O'Donnell AR, Toelle BG, Marks GB, Hayden CM, Laing IA, Peat JK, Goldblatt J, Le Souëf PN. Age-specific relationship between CD14 and atopy in a cohort assessed from age 8 to 25 years. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2004; 169 (5): 615–22. PMID: 14617510. <https://doi.org/10.1164/rccm.200302-278OC>.
15. Bieber T, Vieths S, Broich K. New opportunities and challenges in the assessment of drugs for atopic diseases. *Allergy*. 2016; 71 (12): 1662–5. PMID: 27716946. DOI: 10.1111/all.13063.
16. Ostroplets NA, Chopyak VV, Kalyuzhna LD, et al. Unifikovaniy klinichniy protokol pervinnoi, vtorinnoi (spetsializovanoi), tretinnoi (visokospetsializovanoi) medichnoi dopomogi «atopichniy dermatit». *Klinichna imunologiya. Alerholohiya. Infektolohiya*. 2016; 97 (8): 37–44. [Ukrainian].
17. Bisyuk YuA, Belohlazov VA, Dubovoy AI, Znamenskaya LK. C159T polimorfizm hena retseptora CD14 u vzroslykh bolnykh s atopicheskim i neatopicheskim fenotipom bronkhialnoy astmoy v populyatsii Kryma. *Imunologiya ta alerholohiya: nauka i praktika*. 2013; 4: 9–15. [Russian].
18. Ober CA, Tsalenko A, Parry R, Cox NJ. second-generation genomewide screen for asthma-susceptibility alleles in a founder population. *American Journal of Human Genetics*. 2000; 67 (5): 1154–62.
19. Litonjua AA, Belanger K, Celedón JC, Milton DK, Bracken MB, Kraft P, Triche EW, Sredl DL, Weiss ST, Leaderer BP, Gold DR. Polymorphisms in the 5' region of the CD14 gene are associated with eczema in young children. *Journal of allergy and clinical immunology*. 2005; 115 (5): 1056–62. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2005.02.006>.
20. Zhang YN, Li YJ, Li H, Zhou H, Shao XJ. Association of CD14 C159T polymorphism with atopic asthma susceptibility in children from southeastern China: a case-control study. *Genetics and molecular research: GMR*. 2015; 14 (2): 4311–7. PMID 25966203 DOI: 10.4238/2015.April.30.3.
21. Sengler C, Haider A, Sommerfeld C, Lau S, Baldini M, Martinez F, Wahn U, Nickel R. Evaluation of the CD14 C-159 T polymorphism in the German multicenter allergy study cohort. *Clinical & Experimental Allergy*. 2003; 33 (2): 166–9. PMID: 12580907. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2222.2003.01549.x>.

УДК 611.91+611.95 : 572.543

С-159Т ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНА CD14 И ЦИТОКИНОВЫЙ ПРОФИЛЬ ПРИ АТОПИЧЕСКОМ ДЕРМАТИТЕ У ВЗРОСЛЫХ

Литус А. И., Деркач Н. В., Литус В. И.

Резюме. Цель исследования: изучить полиморфизм С-159Т гена CD14 рецептора и содержание сывороточных цитокинов при экзогенном и эндогенном atopическом дерматите у взрослых.

В исследование было включено 96 взрослых больных atopическим дерматитом. Группу контроля составили 90 здоровых добровольцев. Для анализа полиморфизма гена был использован метод полимеразной цепной реакции с электрофоретической детекцией. Содержание общего IgE и цитокинов ФНО-α, ИЛ-2, γ-ИФ, ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-10, ТФР-β в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа.

Было установлено, что превалирование генотипа СС приводит к повышению риска развития экзогенного atopического дерматита, что связано с высокими уровнем общего IgE, ИЛ-5 и низким ИЛ-10, ТФР-β при данном генотипе. При этом снижение риска развития как эндогенного так и экзогенного atopического дерматита ассоциируется с превалированием в популяции генотипов СТ и ТТ. Снижение риска развития atopического дерматита при наличии аллеля Т может объясняться низкой концентрацией ИЛ-5 и высокой ИЛ-10, ТФР-β по сравнению с гомозиготным генотипом СС.

Установлено, что риск развития atopического дерматита повышен при превалировании аллеля С и снижен при аллели Т полиморфного участка С-159Т CD14 рецептора.

Ключевые слова: С-159Т полиморфизм, цитокины, atopический дерматит.

UDC 611.91+611.95 : 572.543

**C-159T Polymorphism of CD14 Gene and Cytokine Profile
at Atopic Dermatitis in Adults**

Litus O. I., Derkach N. V., Litus V. I.

Abstract. *The aim of the study was to research polymorphism of the C-159T gene of the CD14 receptor gene and the levels of serum cytokines in exogenous and endogenous atopic dermatitis in adults.*

Materials and methods. *The study included 96 adult patients with atopic dermatitis. The control group consisted of 90 healthy volunteers. The polymerase chain reaction with electrophoretic detection was used to analyze the polymorphism of the gene. The content of total IgE and cytokines of TNF- α , IL-2, γ -IF, IL-4, IL-5, IL-10, TFR- β in serum was determined by ELISA.*

Results and Discussion. *It was found that the prevalence of the CC genotype leads to an increased risk of developing exogenous atopic dermatitis, which is associated with a high level of total IgE, IL-5 and low IL-10, TGF- β at a given genotype. At the same time, the reduction in the risk of development of both endogenous and exogenous atopic dermatitis is associated with prevalence in the population of genotypes CT and TT. Reducing the risk of atopic dermatitis in the presence of the T allele can be explained by the low concentration of IL-5 and high IL-10, TGF- β in comparison with the homozygous genotype of the CC.*

Conclusions. *The risk of development of atopic dermatitis is authentically increased ($P = 0,033$) at a prevalence allele with polymorphic site CD14 of a receptor. In the presence of a genotype of CC in patients with exogenous atopic dermatitis high levels of the general IgE, IL-5 and low IL-10, TFR- β in comparison with other genotypes are characteristic.*

Decreasing the risk of developing exogenous atopic dermatitis endogenous is associated with a prevalence in population of genotypes of CT and TT. The risk of developing atopic dermatitis in the presence allele is reduced. The T is characterized by low concentration of IL-5 and high IL-10, TFR- β in comparison with a homozygous genotype of CC.

The risk of atopic dermatitis development is increased with the prevalence of allele C and decreased with allele T of the polymorphic region C-159T of the CD14 receptor.

Keywords: C-159T polymorphism, cytokines, atopic dermatitis.

Стаття надійшла 17.11.2017 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs03.01.164

УДК 616.13-007.64:616.124

*Мороз М. М., Лазоришинець В. В., Руденко А. В.,
Урсуленко В. І., Трембовецька О. М., Ювчик О. В*

ОСОБЛИВОСТІ ДЕФОРМАЦІЇ СТІНОК ЛІВОГО ШЛУНОЧКА ПРИ ТРОМБОЗІ АНЕВРИЗМИ

ДУ «Національний інститут серцево-судинної хірургії
імені М. М. Амосова НАМН», Київ, Україна

nauka.17@ukr.net

Тромбоз аневризми являються частим супутнім діагнозом у хворих з постінфарктною аневризмою лівого шлуночка. Мета роботи дослідити вплив тромбу на деформацію стінок лівого шлуночка у хворих з постінфарктною аневризмою. Обстежено 63 пацієнта, що з діагнозом аневризми лівого шлуночка знаходились на лікуванні в «Національному інституті серцево-судинної хірургії імені М. М. Амосова НАМН» в період з 2012 по 2016 р. Досліджено параметри деформації стінок лівого шлуночка у хворих з аневризмою в залежності від наявності у них тромбу. За допомогою векторної ЕхоКГ у хворих з тромбозом аневризми лівого шлуночка виявлено зниження показників глобальної і регіональної поздовжньої деформації лівого шлуночка, зменшення скручування, ротації базальних і верхівкових відділів та зміщення базальних відділів.

Ключові слова: аневризма лівого шлуночка, тромбоз, деформація.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дана робота є фрагментом НДР «Дослідити механізм розвитку лівошлуночкової серцевої недостатності в залежності від динамічних характеристик міокарда», № державної реєстрації 0111U007962.

Вступ. Аневризма серця являє собою обмежену ділянку стінки (2 або більше сегмента), що складається з некротичної або рубцевої тканини. В більшості випадків вона розвивається в результаті ішемічної хвороби серця. Аневризма сприяє розвитку небезпечних ускладнень. Одним з них являється тромбоз її порожнини [1].

У нормі кров, що заповнює лівий шлуночок (ЛШ) під час ізовольюмічного розслаблення утворює вихревий потік з векторами швидкості проти годинникової стрілки. Мітральний струмінь швидкого наповнення утворює вихревий потік з векторами швидкості за годинниковою стрілкою. Два ці вихрі рухаються до вершини: вихор з векторами швидкості проти годинникової стрілки – розсіюється на стінках ЛШ; а вихор з векторами швидкості за

годинниковою стрілкою – утворює потік, який під час ізовольюмічної систоли по спіралі безперервно направляється до вихідного тракту. Правильна послідовність розвитку вихору виникає в результаті взаємодії між потоком і анатомічними структурами серця.

Одним з механізмів формування тромбу в області лівого шлуночка є аномальний шлях кровотоку. У пацієнта з аневризмою потік, що входить в шлуночок під час швидкого наповнення не збігається з головною віссю ЛШ, так утворюються кілька вихревих потоків, що взаємодіють один з одним і розсіюють кінетичну енергію одного. Виникнення турбулентного кровотоку в порожнині ЛШ і аневризми веде до утворення внутрішньопорожнинних пристінкових тромбів [2, 7, 8].

Тромб (в перекладі з грецької – згусток) при аневризмі ЛШ представляє собою прижиттєвий згусток крові в порожнині аневризми серця. В більшості випадків має слоїсту будову, тобто складається як з тромбоцитів, фібрину, лейкоцитів, так і з еритроцитів [9]. Частина його прикріплена до ендотелію стінки ЛШ, що відрізняє тромб від посмертного згустка крові (рис.).

Рихлі пристінкові тромби схильні до фрагментації стають причиною тромбоемболічних ускладнень і смерті хворих. Висока медико-соціальна значущість проблеми хірургічного лікування пацієнтів з тромбованою аневризмою лівого шлуночка диктує вимоги до зваженої, якісної оцінки стану міокарда. Впровадження в практику ультразвукової методики векторної ЕхоКГ відкрило нові перспективи в цій галузі. За її допомогою виявилось можливим простежити рух кожного сегмента ЛШ і визначити його контрактильні можливості в цілому.

Мета роботи – дослідити вплив тромбу на механіку скорочення ЛШ при аневризмі.

Матеріали та методи дослідження. Об'єктом дослідження в даній роботі стали 63 пацієнта (середній вік $57,0 \pm 9,4$ р. чоловіків – 84%) з передньо перегородочною аневризмою ЛШ і нормокінезом неаневризматичної частини (секторальна

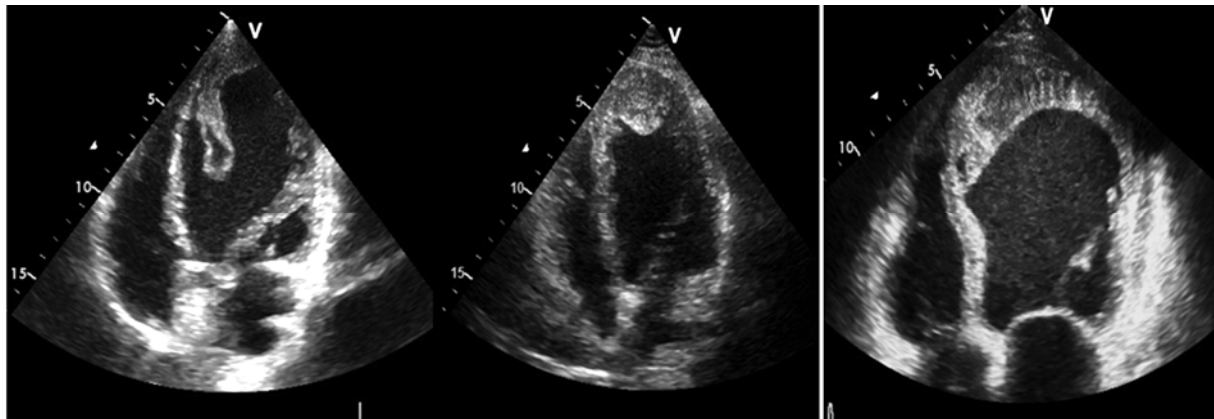


Рис. Приклади тромбозу ЛШ в 4-х камерному зрізі

фракція викиду 50%). Група була поділена на пацієнтів без тромбу в порожнині ЛШ і з тромбом.

Усі досліді проводили у відповідності до Конвенції Ради Європи «Про захист прав людини і людської гідності в зв'язку з застосуванням досягнень біології та медицини: Конвенція про права людини та біомедицину (ETS № 164)» від 04.04.1997 р і Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації (2008 р.). Кожен пацієнт підписував інформовану згоду на участь у дослідженні.

Для діагностики аневризм, тромбозу, а також для оцінки функціонального стану міокарда, використано метод комплексної ехокардіографії. Ехокардіографія була виконана на ультразвуковому апа-

раті експертного класу VIVID E 9 фірми General Electric з використанням секторних датчиків зі змінною частотою від 1,5 до 5,0 МГц.

За допомогою стандартної ЕхоКГ були визначені кінцевий систолічний і кінцевий діастолічний об'єми ЛШ, і фракція викиду (ФВ) ЛШ (по Simpson), розраховані кінцеводіастолічний і кінцевосистолічний індекси об'єму і індекс ударного об'єму. В аналітичному «В» режимі вимірювалась секторальна ФВ ЛШ (по Teicholtz) для визначення скоротливості неаневризматичної частини ЛШ.

За допомогою технології "Спекл трекінг" (Speckle Tracking Imaging – 2d Strain) були визначені показники поздовжньої деформації, скручування, ротації та зміщення [3–6].

Таблиця 1 – Особливості функціональних показників лівого шлуночка серця у хворих з тромбозом передньохрустково-перетинкової аневризми і нормокінезом неаневризматичної зони на основі стандартної ехокардіографії

Параметр	Норма (n = 35)	без тромбу (n = 47)	з тромбом (n = 15)	p ¹	p ²	p ³
КДІ мл/м ²	65,7 ± 9,0	87,4 ± 16,1	96,6 ± 21,5	0,001*	0,001*	0,025*
КСІ мл/м ²	23,8 ± 4,9	53 ± 14,2	59,7 ± 17,7	0,001*	0,001*	0,014*
УІ мл/м ²	44,5 ± 8,3	34,2 ± 6	36,5 ± 8,1	0,001*	0,001*	0,177
ФВ%	65,5 ± 5,3	40,4 ± 5,4	38,4 ± 5,3	0,001*	0,001*	0,023*
МШП мм	7,92 ± 1,9	11,6 ± 1,6	12,2 ± 0,8	0,001*	0,001*	0,005*
Зад Ст мм	7,3 ± 1,1	9,1 ± 2,2	9,5 ± 1,1	0,001*	0,001*	0,031*
МНд	0,3 ± 0,31	1,15 ± 0,35	1,11 ± 0,28	0,001*	0,001*	0,268
ЛП мм	32,4 ± 3,3	4,3 ± 0,46	4,36 ± 0,39	0,001*	0,001*	0,938
Індекс сферичності	0,4 ± 0,17	0,39 ± 0,14	0,35 ± 0,23	0,001*	0,001*	0,502
Індекс конусності	0,6 ± 0,1	0,81 ± 0,36	0,94 ± 0,07	0,001*	0,001*	0,273
Індекс скорочування	1,0 ± 0,0	1,89 ± 0,16	1,99 ± 0,16	0,001*	0,001*	0,001*
Індекс скорочувальної функції	0,66 ± 0,05	0,39 ± 0,08	0,38 ± 0,05	0,001*	0,001*	0,016*
Індекс залишкового міокардіального резерву	0,45 ± 0,16	0,59 ± 0,07	0,62 ± 0,05	0,001*	0,001*	0,001*

Примітки: * p₁ – значимість відмінності між групою норми та групою без тромбу; p₂ – значимість відмінності між групою норми та групою з тромбом; p₃ – значимість відмінності між групою з тромбом і групою без тромбу; * – різниця статистично значима на рівні p = 0,05.

Таблиця 2 – Показники поздовжньої деформації міокарда у хворих з тромбозом передньо-верхівково-перетинкової аневризми і нормокінезом неаневризматичної зони

Рівень	без тромбу (n = 48)	з тромбом (n = 15)	p
базальний	-15,0 (-16,6; -13,7)	-14,0 (-14,8; -12,1)	0,001*
середній	-10,2 (-11,7; -8,1)	-9,3 (-11,5; -7,2)	0,112
верхівковий	-2,2 (-3,7; 0,3)	-1,2 (-3,3; -0,5)	0,001*
глобальний	-9,0 (-10,2; -7,6)	-8,3 (-9,8; -6,8)	0,001*

Примітка: * – різниця статистично значима на рівні $p = 0,05$.

Після створення бази даних в програмі Microsoft Excel проводилась статистична обробка результатів пакетом IBM SPSS Statistics 21.0.

Опис статистичних величин представлено в залежності від їх типу і розподілу, яке визначалось за параметричним критерієм Холмогорова–Смірнова. Для даних, розподіл яких відповідав нормальному, розраховані показники середніх величин і стандартне відхилення ($M \pm m$, де M – середнє значення показника, m – стандартна похибка середньої). При ненормальному розподілі – розраховані медіани, квартилі, мінімальне та максимальне значення. При порівнянні величин користувались коефіцієнтом Стюдента для визначення їх достовірності. Різниця між показниками признавалась достовірною при $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення.

Особливості функціональних показників лівого шлуночка серця у хворих з тромбозом постінфарктної аневризми на основі стандартної ехокардіографії представлені в **таблиці 1**.

Загалом для пацієнтів з аневризмою характерне збільшення об'єму ЛШ, зниження ФВ, та як видно з наведених даних пацієнти з тромбованою

Таблиця 3 – Показники кутового зміщення міокарда лівого шлуночка у хворих з тромбозом передньо-верхівково-перетинкової аневризми і нормокінезом неаневризматичної зони

Параметр	Без тромбу (n = 48)	З тромбом (n = 15)	p
Скручування	11,2 (8,7; 13,1)	7,1 (4,4; 12,2)	0,001*
Ротація апікального відділу	6,3 (4,2; 8,3)	4,1 (0,4; 7,2)	0,008*
Ротація базального відділу	-5,0 (-7,2; -3,0)	-3,0 (-1,4; 5,5)	0,006*

Примітка: * – різниця статистично значима на рівні $p = 0,05$.

аневризмою мають ще більший кінцево-діастолічний індекс (КДІ), та кінцево-систолічний індекс (КСІ), більшу товщину стінок та ще меншу фракцію викиду. Достовірне збільшення показників індексу скорочувальної функції, індексу залишкового міокардіального об'єму також свідчать про напруженість компенсаторного процесу.

За допомогою Спекл-трекінг ехокардіографії були визначені показники поздовжньої деформації в кожному сегменті ЛШ, і на основі цих даних обчислені середні показники на базальному, середньому, верхівковому відділі та глобальна деформація всього ЛШ.

Особливості деформації міокарда лівого шлуночка серця у хворих з тромбозом передньо-верхівково-перетинкової аневризми представлені **табл. 2**.

Виявилось, що для пацієнтів з тромбозом ЛШ характерно достовірне зниження показників поздовжньої деформації на верхівковому і базальному рівні та глобальній поздовжній деформації. Показники кутового зміщення міокарда лівого шлуночка у хворих з тромбозом передньо-верхівково-перетинкової аневризми представлені в **табл. 3**.

У пацієнтів з тромбозом і нормокінезом неаневризматичної зони виявлено достовірне зниження показників ротації верхівкового і базального відділів. Показники скручування, як наслідок, були теж нижчі у пацієнтів з тромбозом.

Показники поздовжнього зміщення міокарду лівого шлуночка у хворих з тромбозом передньо-верхівково-перетинкової аневризми представлені в **табл. 4**.

У пацієнтів з тромбозом відмічалось статистично достовірне зниження показника середнього

Таблиця 4 – Показники поздовжнього зміщення базального відділу міокарда лівого шлуночка у хворих з тромбозом передньо-верхівково-перетинкової аневризми і нормокінезом неаневризматичної зони

Стінка базального відділу	Без тромбу (n = 48)	З тромбом (n = 15)	p
нижньо-перегородкова	8,3 (6,7; 10,7)	7,5 (4,8; 10,5)	0,074
передньо-перегородкова	6,4 (5,8; 9,2)	4,5 (3,3; 6,1)	0,001*
передня	7,8 (4,8; 9,3)	6,9 (5,8; 9,3)	0,625
бокова	8,1 (5,8; 9,6)	6,5 (2,6; 10,6)	0,039*
задня	8,5 (5,7; 11,8)	8 (5,9; 10,9)	0,310
нижня	10,9 (7,1; 12,5)	8,2 (6,6; 10,9)	0,001*
середнє значення зміщення	8 (6,5; 9,4)	6,5 (3,8; 7,5)	0,001*

Примітка: * – різниця статистично значима на рівні $p = 0,05$.

поздовжнього зміщення базального відділу ЛШ по відношенню до пацієнтів без тромбів ЛШ.

Різниця в вище наведених показниках (деформація, ротація, скручування, зміщення) ймовірно зумовлена декількома факторами: зміною тиску в порожнині ЛШ, збільшенням товщини стінок базального відділу, зменшенням еластичності сегментів, до яких фіксований тромб. Таким чином сегменти базального відділу, що в нормі деформуються менше, яким при аневризмі не допомагають зміщуватись вниз нижче розташовані відділи, завдяки тромбу і щільним сусіднім сегментам просто не можуть деформуватись в міру своїх обмежених (з-за гіпертрофії) можливостей. Звертає на себе увагу той факт, не дивлячись на вплив тромбу на різні ланки механізму скорочення і зменшення ФВ, УІ залишається статистично незмінним. Ймовірно

це відбувається завдяки тому, що у пацієнтів з тромбом зростає об'єм лівого шлуночка, отже зростають об'єми базального відділу, які при меншому зміщенні все ж підтримують той же УО(УІ).

Висновки

1. Для пацієнтів з тромбозом передньо-верхівково-перетинковою аневризмою і нормокінезом неаневризматичної зони характерно збільшення КДІ, КСІ та зменшення ФВ.
2. При тромбозі передньо-верхівково-перетинкової аневризми спостерігається зменшення глобальної і регіональної поздовжньої деформації, скручування, ротації базальних і верхівкових відділів та зміщення базальних відділів.

Перспективи подальших досліджень. В подальшому планується простежити зміни ударного об'єму в залежності від змін деформації лівого шлуночка.

References

1. Dolozhenko MN. Aneurizma levogo zheludochka: definitsiy, mekhanizmy formirovaniya, diagnostika, pokazaniya k operatsii i prognoz. *Sertseva nedostatnist*. 2009; 2: 29-32. [Russian].
2. Hong GR, Klm M, Pedrizzetti G, Vannan MA. Current Clinical Application of ntracardiac Flow Analysis Using Echocardiography. *J Cardiovascular Ultrasound*. 2013; 21: 155–62. PMID: 24459561. PMCID: PMC3894365. <https://doi.org/10.4250/jcu.2013.21.4.155>.
3. Voigt JU, Pedrizzetti G, Lysyansky P, Marwick TH, Houle H, Baumann R, Pedri S, Ito Y, et al. Definitions for a common standard for 2D speckle tracking echocardiography: consensus document of the EACVI/ASE/Industry Task Force to standardize deformation imaging. *Eur Heart J. Cardiovasc Imaging*. 2015; 16: 1-11. PMID: 25525063. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jeu184>.
4. Alekhin MN. Ultrazvukovye metody otsenki deformatsii miokarda i ikh klinicheskoe znachenie. M: Vidar, 2012. s 88-9. [Russian].
5. Leischik R, Dworack B, Hensel KI. Intraobserver and interobserver reproducibility for radial, circumferential and longitudinal strain echocardiography. *Open Cardiovasc Med J*. 2014; 8: 102-9. PMCID: PMC4211138. <https://doi.org/10.2174/1874192401408010102>.
6. Pedrizzetti G, Mangual J, Tonti G. On the geometrical relationship between global longitudinal strain and ejection fraction in the evaluation of cardiac contraction. *J Biomech*. 2014 Feb 7; 47 (3): 746-9. PMID: 24411099. <https://doi.org/10.1016/j.jbiomech.2013.12.016>.
7. Solheim S, Selefot I, Lunde K, Bjørnerheim R, Aakhus S, Forfang K, Arnesen H. Frequency of left ventricular thrombus in patients with anterior wall acute myocardial infarction. *J Am Cardiol*. 2010 Nov 1; 106 (9): 1197-200. PMID: 21029812. doi: 10.1016/j.amjcard.2010.06.043.
8. Agati L, Cimino S, Tonti G, Cicogna F, Petronilli V, De Luca L, Iacuboni C, Pedrizzetti G. Quantitative analysis of intraventricular blood flow dynamics by echocardiographic particle image velocimetry in patients with acute myocardial infarction at different stages of left ventricular dysfunction. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2014; 15: 1203-12. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jeu106>.
9. Gandron M, Dand Niemam PD, Bijnens B. Differentiation between fresh and old left ventricular thromb by ultrasonic imaging. *Eur J Echocar*. 2010; 10 (11): pii61.

УДК 616.13-007.64:616.124

ОСОБЕННОСТИ ДЕФОРМАЦИИ СТЕНОК ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА ПРИ ТРОМБОЗЕ АНЕВРИЗМЫ

Мороз М. Н., Лазоришинец В. В., Руденко А. В., Урсуленко В. И., Трембовецкая Е. М., Ювчик Е. В.

Резюме. Тромбоз аневризмы является частым сопутствующим диагнозом у больных с постинфарктной аневризмой левого желудочка (ЛЖ).

Цель работы – исследовать влияние тромба на деформацию стенок ЛЖ у больных с постинфарктной аневризмой. Обследовано 63 пациента, с диагнозом аневризмы ЛЖ, которые находились на лечении в «Национальном институте сердечно-сосудистой хирургии имени Н. Н. Амосова НАМН» в период с 2012

по 2016 г. Исследованы параметры деформации стенок левого желудочка у больных с аневризмой, в зависимости от наличия у них в полости левого желудочка тромба. С помощью векторной ЭхоКГ у больных с тромбозом аневризмы левого желудочка наблюдается снижение показателей глобальной и региональной продольной деформации левого желудочка, уменьшение скручивания, ротации базальных и верхушечных отделов, а также снижение смещения базальных отделов.

Ключевые слова: аневризма левого желудочка, тромбоз, деформация.

UDC 616.13-007.64:616.124

Features of Deformation of Left Ventricular Walls at Thrombosis of Aneurism

Moroz M. M., Lazoryshinets V. V., Rudenko A. V., Ursulenko V. I., Trembovetskaya O. M., Juvchik O. V.

Abstract. Thrombosis of left ventricular (LV) is a frequent concomitant diagnosis in patients with post infarct aneurysm. Thrombus (translated from the Greek-bunch) with aneurysm of LV is a lifelong blood clot in the cavity of the heart's aneurysm. Some of it is attached to the endothelium of the wall of the lungs, which distinguishes the blood clot from the posthumous blood clot.

One of the mechanisms for the thrombus formation in the left ventricle is an abnormal way of blood flow. In an aneurysm patient, the stream entering the ventricle during rapid filling does not coincide with the main axis of the lungs. So, several vortex streams are formed that interact with each other and dissipate the kinetic energy of each other. The emergence of turbulent blood flow in the lungs cavity and aneurysms leads to the formation of intracavitary mastoid blood clots.

Objective: to investigate the effect of thrombus on the deformation of the walls of LV in patients with post infarct aneurysm. We investigated 63 patients of the «National Institute of Cardio-Vascular Surgery» in the period from 2012–2016 with a diagnosis of aneurysm LV. The parameters of the deformation of the stems LV have been determined.

In general, patients with aneurysm are characterized by an increase in the volume of LV, a decrease in EF, and as seen from the data, patients with thromboid aneurysms have an even greater LVEDV/BSA, LVESV/BSA, a larger wall thickness and even a smaller fraction of the discharge. There can be seen a significant increase in the indicators of the index of contractile function. The index of residual myocardial volume also indicates the tension of the compensatory process.

With the help of Spectral Tracking Echocardiography, longitudinal deformation indices were determined in each segment of the LV and based on these data, the average indices were calculated on the basal, middle, upper appendix and global deflection of the entire LV. It turned out that patients with thrombosis of LV have significant decrease in the parameters of longitudinal deformation at the apex and basal level and global longitudinal deformation.

We noted a significant decrease in the rotation rates of the apical and basal divisions in patients with thrombosis of LV and good kinesis of the non-aneurysm zone. As a result, twisting rates were also lower in patients with thrombosis. In patients with thrombosis, there was a statistically significant decrease in the mean longitudinal displacement of basal segments as opposite to patients without LV thromboses.

The difference in the above values (deformation, rotation, twisting, displacement) is probably due to several factors: a change in pressure in the LV cavity, an increase in the thickness of the walls of the basal unit, a decrease in the elasticity of the segments to which the fixed thrombus is fixed.

Thus, segments of the basal unit which normally deform less than aneurysm, it does not help to move down the lower divisions. Due to the thrombus and dense adjacent segments simply can not deform to the extent of their limited (due to hypertrophy) possibilities. Despite the influence of the thrombus on various links of the mechanism of reduction and reduction of PV, the UI remains statistically unchanged. Probably this is due to the fact that in patients with thrombus, the volume of the left ventricle increases, consequently, the volume of the basal unit increases. However, with a smaller displacement, it still supports the same stroke volume (SV/ BSA).

Keywords: left ventricular aneurysm, thrombosis, deformation.

Стаття надійшла 18.10.2017 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs03.01.169

УДК 547.787.2 + 535.33/34

Онищенко А. И.¹, Наконечная О. А.¹, Ткаченко А. С.¹,
 Корниенко Е. М.², Горбач Т. В.¹, Бондаренко В. А.²,
 Посохов Е. А.³, Дорошенко А. О.²

ИССЛЕДОВАНИЕ МЕМБРАН ЭРИТРОЦИТОВ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ПОЛИПОЗНОМ РИНОСИНУСИТЕ МЕТОДОМ ФЛУОРЕСЦЕНТНЫХ ЗОНДОВ

¹Харьковский национальный медицинский университет, Украина

²Харьковский национальный университет имени В. Н. Каразина, Украина

³Национальный технический университет
 «Харьковский политехнический институт», Украина

yevgenposokhov@gmail.com

В настоящей работе было проведено исследование состояния липидного бислоя мембран эритроцитов больных хроническим полипозным риносинуситом. Для исследования были использованы флуоресцентные зонды – орто-гидроксипроизводные оксазола, молекулы которых реагируют на изменение физико-химических свойств их микроокружения. Установлено, что при хроническом полипозном риносинусите не происходит изменений в области глицериновых остатков фосфолипидов, в области карбонильных групп фосфолипидов и в области жирнокислотных цепочек фосфолипидов мембран эритроцитов. Результаты, полученные в случае применения наиболее гидрофобного зонда, а именно RH7, позволяют сделать предположение, что в ходе развития патологического процесса в организме происходит увеличению гидратации наиболее полярной области мембраны эритроцита: области полярных головок фосфолипидов.

Ключевые слова: эритроциты, биомембрана, полипозный риносинусит, флуоресцентный зонд.

Связь работы с научными программами, планами, темами. Результаты, представленные в статье, получены в ходе проведения НИР «Изучение и моделирование острых и хронических патологических процессов ЛОР-органов для повышения эффективности их лечения», № гос. регистрации 0116U004985.

Введение. Хронический риносинусит является одной из наиболее распространенных нозологических единиц в практике оториноларингологов [9]. Известно, что существенную роль в патогенезе хронического риносинусита играют свободнорадикальные процессы, окислительный стресс и активация синтеза провоспалительных цитокинов клет-

ками иммунной системы, которые могут усиливать генерацию активных форм кислорода (АФК), что усугубляет степень окислительного повреждения компонентов тканей [1, 8, 17]. В многочисленных работах показано, что как полипозный, так и гнойный хронический риносинусит сопровождается локальными и системными изменениями цитокинового профиля [10–12]. Системные изменения при риносинуситах, в частности увеличение провоспалительных цитокинов в крови, могут приводить к повреждению клеток, находящихся вне зоны воспаления [2], принимая во внимание способность некоторых интерлейкинов индуцировать генерацию АФК. Мы предположили, что при хроническом полипозном риносинусите могут происходить изменения в структуре мембран эритроцитов. Детекция вышеуказанных изменений может использоваться в диагностических целях.

Целью настоящей работы явилось исследование состояния липидного бислоя мембран эритроцитов больных хроническим полипозным риносинуситом. Для этого были использованы флуоресцентные зонды – орто-гидроксипроизводные оксазола, молекулы которых нековалентно связываются с мембранами клеток и реагируют на изменения микроокружения [13, 15, 16].

Материалы и методы исследования. Нами было обследовано 20 больных хроническим полипозным риносинуситом, находившиеся на стационарном лечении в оториноларингологическом отделении КУОЗ «ЦЕНТР ЭМП и МК» г. Харькова (Украина). Диагноз верифицировали клинико-инструментальными методами. Исследование проводили в соответствии с положениями Конвенции Совета Европы «О защите прав человека и человеческого достоинства в связи с применением

достижений биологии и медицины: конвенция о правах человека и биомедицине (ETS № 164)» от 04.04.1997 г. и Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации (2008 г.). Все пациенты подписывали информированное согласие. Контрольная группа состояла из 20 здоровых людей с искривлением носовой перегородки.

Для исследования состояния липидного бислоя мембран эритроцитов пациентов нами использовались флуоресцентные зонды, успешно применявшиеся ранее для исследования биомембран [13–16]: 2-(2'-ОН-фенил)-5-фенил-1,3-оксазол (зонд **O10**), 2-(2'-ОН-фенил)-5-(4'-фенил-фенил)-1,3-оксазол (зонд **O6O**) и 2-(2'-ОН-фенил)-фенантр (10,11)-1,3-оксазол (зонд **PH7**).

Выбор флуоресцентных зондов **O10**, **O6O** и **PH7** (орто-гидроксипроизводные 2,5-диарил-1,3-оксазола) для исследования мембран эритроцитов обусловлен тем фактом, что флуоресцентные характеристики этих зондов зависят от физико-химических свойств их микроокружения: от протонодонорной способности, полярности и вязкости среды [4–7].

В настоящей работе были проведены измерения флуоресценции зондов в физиологических растворах, содержащих: (а) эритроциты пациентов с хроническим полипозным риносинуситом (опытная группа); (б) эритроциты здоровых людей с искривлением носовой перегородки (контрольная группа).

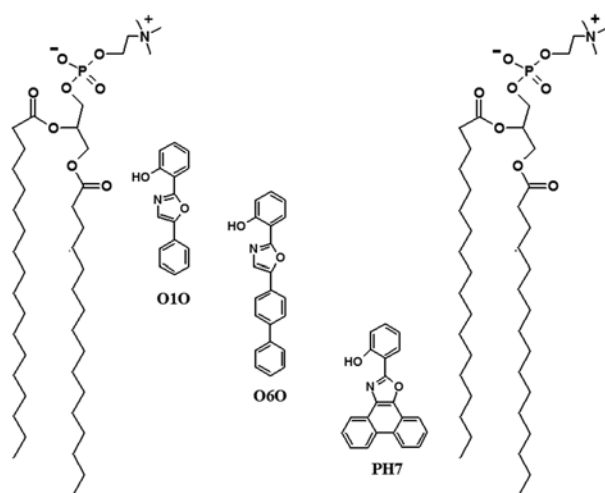


Рис. 1. Ожидаемая локализация и ориентация флуоресцентных зондов **O10**, **O6O** и **PH7** на основе их флуоресцентных свойств в липидных мембранах [15, 16] и на основе их структурного подобия с флуоресцентными зондами с известной локализацией в липидных мембранах [3]. Для обозначения локализации зондов показаны две молекулы фосфатидилхолина из внешнего монослоя

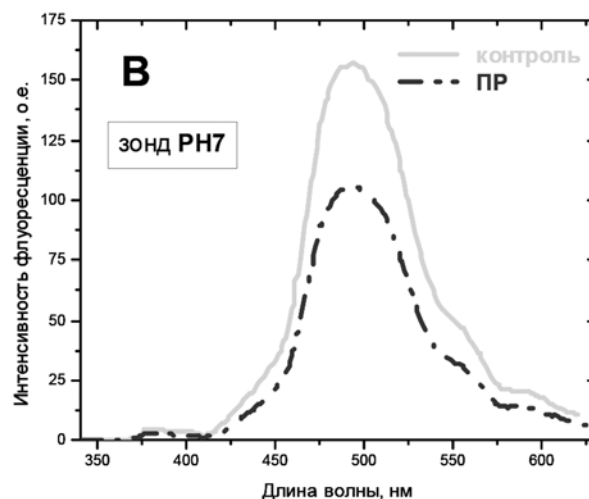
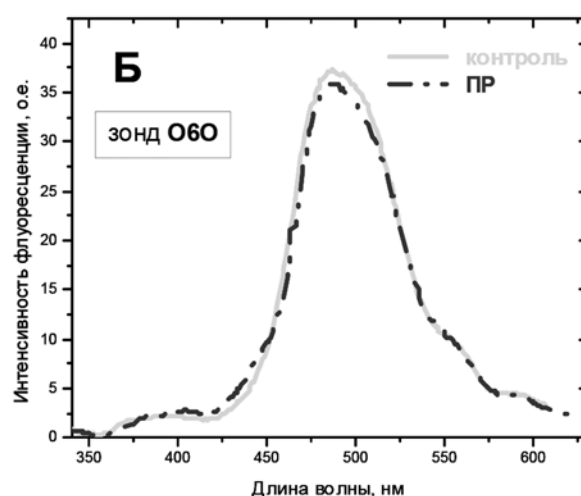
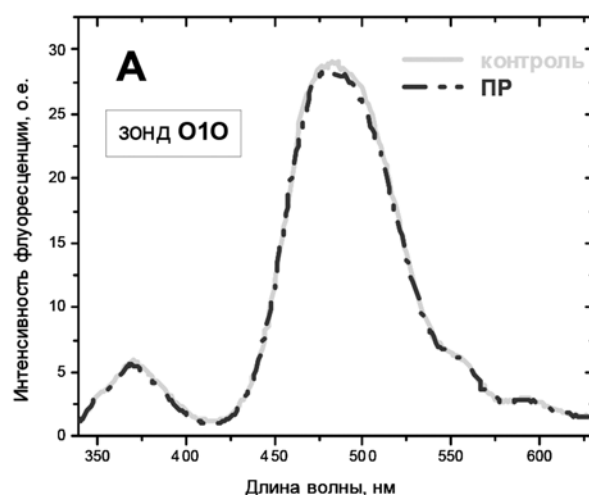


Рис. 2. Спектры флуоресценции зондов **O10** (А), **O6O** (Б) и **PH7** (В) в растворах, содержащих эритроциты: (а) контрольная группа (сплошная линия); (б) пациенты с хроническим полипозным риносинуситом (пунктирная линия)

Флуоресцентные зонды растворяли в ацетонитриле до начальной концентрации 2×10^{-4} моль/л, затем 50 мкл каждого из соответствующих растворов зонда добавляли к 2 мл суспензии эритроцитов. Конечная концентрация каждого из зондов в суспензии исследуемых мембран – 5×10^{-6} моль/л, таким образом, молярное отношение липид/зонд составляло 200:1. Измерение спектров флуоресценции производилось на спектрофлуориметре «Hitachi 850» через 1 час после прибавления зондов к суспензии клеток. Спектры флуоресценции зондов измеряли в области 340–600 нм при ширине щелей монохроматоров возбуждения и флуоресценции 5 и 5 нм соответственно, и длине волны возбуждения 330 нм.

Результаты исследования и их обсуждение.

Для настоящего исследования мембран эритроцитов пациентов с хроническим полипозным риносинуситом были применены флуоресцентные зонды - орто-гидроксипроизводные 2,5-диарил-1,3-оксазола, чувствительные к изменениям протонодонорной способности, полярности и вязкости микросреды [4–7]. Нами были отобраны орто-гидроксипроизводные оксазола, различающиеся по своей липофильности [13, 15, 16]: ожидается, что области локализации отобранных зондов в мембране различны и соответствуют липофильности зондов (рис. 1) [13, 15, 16]. Ожидаемая локализация и ориентация **O1O**, **O6O** и **PH7** на основе их флуоресцентных свойств в липидных мембранах [13, 15, 16] и на основе их структурного подобия с флуоресцентными зондами с известной локализацией в липидных мембранах [3]: зонд **O1O** – в области глицериновых остатков фосфолипидов (ближе к центру липидного бислоя), в области карбонильных групп фосфолипидов и в области жирнокислотных цепочек фосфолипидов, прилегающих к области карбонильных групп; зонд **O6O** – в области карбонильных групп фосфолипидов и в области жирнокислотных цепочек фосфолипидов (вблизи полярной части бислоя); зонд **PH7** – в области жирнокислотных цепочек фосфолипидов (вблизи центра бислоя) и в центре липидного бислоя мембран (рис. 1).

Результаты измерений флуоресценции зондов в растворах, содержащих эритроциты пациентов с хроническим полипозным риносинуситом и эритроциты контрольной группы приведены на рис. 2.

Как видно из рис. 2, при изучаемой патологии не наблюдается изменений в области локализации зондов **O1O** и **O6O**, т.е. в области глицериновых остатков фосфолипидов (ближе к центру липидного бислоя), в области карбонильных групп фосфолипидов и в области жирнокислотных цепочек фосфолипидов. Вместе с тем, при полипозном риносинусите наблюдается уменьшение количества молекул зонда **PH7**, связавшихся с мембраной эритроцита за 1 час инкубации, что свидетельствует об уменьшении скорости связывания этого зонда с мембраной. Такое уменьшение скорости связывания наиболее липофильного из использованных зондов может быть объяснено увеличением гидратации наиболее полярной области мембраны: области полярных головок фосфолипидов. Обсуждаемое увеличение гидратации, в свою очередь, может быть вызвано нарушением структуры наиболее полярной области мембраны при исследуемой патологии.

Выводы

1. Установлено, что у больных хроническим полипозным риносинуситом не происходит изменений в области глицериновых остатков фосфолипидов, в области карбонильных групп фосфолипидов и в области жирнокислотных цепочек фосфолипидов мембран эритроцитов.
2. Результаты, полученные в случае применения наиболее гидрофобного зонда (**PH7**), позволяют сделать предположение, что при развитии патологического процесса в организме происходит увеличении гидратации наиболее полярной области мембраны эритроцита: области полярных головок фосфолипидов.

Перспективы дальнейших исследований.

Полученные данные обосновывают необходимость изучения состояния мембран клеток мерцательного эпителия верхних дыхательных путей методом флуоресцентных зондов при хроническом полипозном риносинусите.

References

1. Asher BF, Guilford FT. Oxidative stress and low glutathione in common ear, nose, and throat conditions: a systematic review. *Altern Ther Health Med*. 2016; 22 (5): 44-50.
2. Denburg JA, Keith PK. Systemic aspects of chronic rhinosinusitis. *Immunol Allergy Clin N Am*. 2004; 24: 87-102. [https://doi.org/10.1016/S0889-8561\(03\)00106-1](https://doi.org/10.1016/S0889-8561(03)00106-1).
3. Dobretsov GE. *Fluorescence probes in cell, membrane and lipoprotein investigations*. Moscow: Nauka; 1989. 277 p. [Russian].
4. Doroshenko AO, Posokhov EA. Proton phototransfer in a series of ortho-hydroxy derivatives of 2,5-diphenyl-1,3-oxazole and 2,5-diphenyl-1,3,4-oxadiazole in polystyrene films. *Theor Exper Chem*. 1999; 35: 334-7. [Russian].
5. Doroshenko AO, Posokhov EA, Shershukov VM, Mitina VG, Ponomarev OA. Intramolecular proton-transfer reaction in an excited state in a series of ortho-hydroxy derivatives of 2,5-diaryloxazole. *High Energy Chemistry*. 1997; 31 (6): 388–94. [Russian].

6. Doroshenko AO, Posokhov EA, Verezubova AA, Ptyagina LM. Excited state intramolecular proton transfer reaction and luminescent properties of the ortho-hydroxy derivatives of 2,5-diphenyl-1,3,4-oxadiazole. *J Phys Org Chem.* 2000; 13: 253-65. DOI: 10.1002/1099-1395(200005)13:5<253::AID-POC238>3.0.CO;2-D.
7. Doroshenko AO, Posokhov EA, Verezubova AA, Ptyagina LM, Skripkina VT, Shershukov VM. Radiationless deactivation of the excited phototautomer form and molecular structure of ESPT-compounds. *Photochem Photobiol Sci.* 2002; 1: 92-9. DOI: 10.1039/B107255M.
8. Frieri M, Kumar K, Boutin A. Review: Immunology of sinusitis, trauma, asthma, and sepsis. *Allergy & Rhinology.* 2015; 6 (3): e205-e214. doi: 10.2500/ar.2015.6.0140.
9. Hastan D, Fokkens WJ, Bachert C, Newson RB, Bislimovska J, Bockelbrink A, et al. Chronic rhinosinusitis in European underestimated disease A GA2LEN study. *Allergy.* 2011; 66 (9): 1216–23. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2011.02646.x>.
10. Onishchenko AI, Nakonechna OA, Tkachenko AS, Kalashnik YuM. The content of MCP-1 and MMP-9 in blood serum of patients with chronic polypoid rhinosinusitis. *The Journal of VN Karazin Kharkiv National University. Series "Medicine".* 2017; 33: 23-6.
11. Onishchenko AI, Nakonechna OA, Tkachenko AS. Changes in the content of melatonin and IL-12 in serum of patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Buk med visnik.* 2017; 21 (2/82): 75-7. DOI: 10.24061/2413-0737/XXI.2.82.2.2017.63. [Russian].
12. Otto BA, Wenzel SE. The role of cytokines in chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* 2008; 16 (3): 270-4. doi: 10.1097/MOO.0b013e3282fb2885.
13. Posokhov EA, Abmanova NA, Boyko TP, Doroshenko AO. Ortho-hydroxy derivatives of 2,5-diphenyl-1,3-oxazole and 2,5-diphenyl-1,3,4-oxadiazole as fluorescent probes for medical and biological research. *Kharkov University Bulletin.* 1999; 454: 188-90. [Russian].
14. Posokhov YeO, Tkachenko AS, Korniyenko YeM. Influence of carrageenan (E 407) on the membrane of enterocytes investigated by fluorescent probes. *Bulletin of Problems in Biology and Medicine.* 2013; 1 (1/98): 229–33.
15. Posokhov YO. Ortho-hydroxy derivatives of 2,5-diphenyl-1,3-oxazole and 2,5-diphenyl-1,3,4-oxadiazole as fluorescent probes for toxicological study of the cells of olfactory analyzer of rats. *Kharkov University Bulletin. Chemical Series.* 2011; 20 (43): 92-9. [Russian].
16. Posokhov YO. Ortho-hydroxy derivatives of 2,5-diphenyl-1,3-oxazole and 2,5-diphenyl-1,3,4-oxadiazole as fluorescent probes for toxicological investigations of model biomembranes. *Kharkov University Bulletin. Chemical Series.* 2001; 7 (30): 192-94. [Russian].
17. Yu Z, Wang Y, Zhang J, Li L, Wu X, Ma R, et al. Expression of heme oxygenase-1 in eosinophilic and non-eosinophilic chronic rhinosinusitis with nasal polyps: modulation by cytokines. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2015; 5 (8): 734-40. doi: 10.1002/alr.21530.

УДК 547.787.2 + 535.33/.34

ДОСЛІДЖЕННЯ ЕРИТРОЦИТІВ ПРИ ХРОНІЧНОМУ ПОЛІПОЗНОМУ РИНОСИНУСІТІ МЕТОДОМ ФЛУОРЕСЦЕНТНИХ ЗОНДІВ

Онiщенко А. І., Наконечна О. А., Ткаченко А. С., Корнієнко Є. М., Горбач Т. В., Бондаренко В. А., Посохов Є. О., Дорошенко А. О.

Резюме. У даній роботі було проведено дослідження стану ліпідного бішару мембран еритроцитів хворих на хронічний поліпозний риносинусит. Для дослідження були використані флуоресцентні зонди - орто-гідрокси-похідні оксазолу, молекули яких реагують на зміну фізико-хімічних властивостей їх мікрооточення. Встановлено, що при хронічному поліпозному риносинуситі не відбувається змін в області гліцеринових залишків фосфоліпідів, в області карбонільних груп фосфоліпідів і в області жирнокислотних ланцюжків фосфоліпідів мембран еритроцитів. Результати, отримані в разі застосування найбільш гідрофобного зонда, а саме RH7, дозволяють зробити припущення, що при розвитку патологічного процесу в організмі відбувається збільшення гідратації найбільш полярної області мембрани еритроцита: області полярних головок фосфоліпідів.

Ключові слова: еритроцити, біомембран, поліпозний риносинусит, флуоресцентний зонд.

UDC 547.787.2 + 535.33/.34

Investigation of Erythrocyte Membranes in Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps by the Method of Fluorescent Probes

Onishchenko A. I., Nakonechna O. A., Tkachenko A. S., Korniyenko Y. M., Gorbach T. V., Bondarenko V. A., Posokhov Y. O., Doroshenko A. O.

Abstract. Chronic rhinosinusitis is one of the most common diseases in the clinical practice of otorhinolaryngologists. It has been reported that free radical processes, oxidative stress and upregulation of proinflammatory cytokines play an important role in the pathogenesis of chronic rhinosinusitis. Cytokines can

enhance the generation of reactive oxygen species and aggravate oxidative damage to tissues. It has been shown in numerous papers that both chronic rhinosinusitis with nasal polyps and chronic rhinosinusitis without nasal polyps are accompanied by local and systemic changes in the cytokine profile. Systemic changes in rhinosinusitis, in particular, an increase in blood levels of proinflammatory cytokines, can lead to damage to cells outside the inflammatory area, taking into account the ability of some interleukins to induce ROS generation. We have hypothesized that in chronic rhinosinusitis with nasal polyps, changes in the membrane structure can occur and their detection can be used for diagnostic purposes.

The purpose of the research was to study the lipid bilayer of erythrocyte membranes in patients with rhinosinusitis with nasal polyps. For the study we used fluorescent probes - ortho-hydroxy derivatives of oxazole, the molecules of which are sensitive to the changes in the physicochemical properties of their microenvironment.

Materials and methods. Twenty patients who were treated in the department of otorhinolaryngology at Kharkiv Regional Clinical Hospital were examined. They were diagnosed with chronic rhinosinusitis with nasal polyps. The control group included twenty healthy individuals with deviated nasal septum.

All manipulations with patients were carried out according to *The Code of Ethics of the World Medical Association (Declaration of Helsinki)* and *Convention for the Protection of Human Rights and Dignity of the Human Being with regard to the Application of Biology and Medicine (ETC 164)*. All patients signed the informed consent.

To study the state of the lipid bilayer of erythrocyte membranes in patients with chronic rhinosinusitis, we used fluorescent probes: 2-(2'-OH-phenyl)-5-phenyl-1,3-oxazole (**O10** probe), 2-(2'-OH-phenyl)-5-(4'-phenyl-phenyl)-1,3-oxazole (**O60** probe), and 2-(2'-OH-phenyl)-phenanthrene(10,11)-1,3-oxazole (**PH7** probe).

Results and discussion. It was found out that in patients with rhinosinusitis with nasal polyps there were no changes in the region of glycerol residues of phospholipids, in the region of carbonyl groups of phospholipids and in the region of fatty acid chains of phospholipids of erythrocyte membranes.

Conclusions. The results, obtained in the case of the application of the most hydrophobic probe, namely PH7, enable us to make the assumption that during the pathology there is an increase in hydration of the most polar region of the erythrocyte membrane: the region of the polar heads of phospholipids.

Keywords: erythrocytes, biomembrane, rhinosinusitis with nasal polyps, fluorescent probe.

Стаття надійшла 24.11.2017 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs03.01.174

УДК 616.36-003.826

Павловський С. А.

ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ НЕАЛКОГОЛЬНОЇ ЖИРОВОЇ ХВОРОБИ ПЕЧІНКИ В ПАЦІЄНТІВ МОЛОДОГО ВІКУ НА ТЛІ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ ТИПУ 2

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

ibolit@i.ua

У ретроспективному дослідженні вивчили історії хвороби 45 пацієнтів молодого віку (25–44 роки) хворих на НАЖХП у поєднанні з цукровим діабетом типу 2. У середньому їхній вік становив $(40,33 \pm 1,02)$ років – (34–44) роки. Серед них переважали чоловіки – 86,7%. Термін виявлення захворювання на цукровий діабет типу 2 становив від 1 до 12 років (у середньому $(6,27 \pm 0,93)$ роки). Встановлено, що жировий гепатоз, як стадія перебігу НАЖХП, на фоні цукрового діабету типу 2 в пацієнтів молодого віку характеризується своїми особливостями. НАЖХП клінічно перебігає малосимптомно зі скаргами на сухість у роті, загальну слабкість, головокружіння, дискомфорт у правій підреберній ділянці, прояви яких доповнюються гіркотою в роті, дискомфортом у животі, збільшенням розмірів печінки і наростають від 1-річного до 12-річного терміну захворювання з найбільшою вираженістю показників на 5-й рік захворювання. За сукупністю ультрасонографічних ознак в 11 хворих (24,4%) встановлено I стадію, у 14 хворих (31,1%) – II стадію, у 20 хворих (44,4%) – III стадію жирового гепатозу. Підвищені показники АЛТ і АСТ засвідчують пошкодження гепатоцитів у пацієнтів молодого віку із різним терміном захворювання на цукровий діабет, а найвиразніші зміни виявлені при 5-річному терміні. У пацієнтів цієї вікової групи спостерігаються значні відхилення в показниках ліпідного спектру крові з підвищеним ризиком виникнення атеросклерозу. У третини хворих діагностується метаболічний синдром.

Ключові слова: неалкогольна жирова хвороба печінки, вікові особливості перебігу, молодий вік.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дана робота є фрагментом комплексної науково-дослідної роботи кафедри внутрішньої медицини № 3 Національного медичного університету імені О. О. Богомольця «Розробка та впровадження науково обґрунтованих алгоритмів ранньої діагностики і диференційного лікування коморбідної патології органів травлення, серцево-судинної системи та опорно-рухового апа-

рату з урахуванням впливу екзогенних чинників, психологічного стану та статеві-вікового аспекту», № державної реєстрації 0115U000911.

Вступ. Проблема розвитку, перебігу і лікування неалкогольної жирової хвороби печінки (НАЖХП) набуває все більшого значення. НАЖХП є поліетіологічним захворюванням із порушенням (первинним чи вторинним) ліпідного метаболізму [2, 6, 13]. Поширеність цього захворювання є досить високою і її зростання набуває швидких темпів (частота НАЖХП не менше 30% від усієї популяції) [7]. При формуванні стеатозу печінки в гепатоцитах накопчуються ліпіди, що в сумі перевищує 5% маси печінки. У половини хворих захворювання починається і перебігає безсимптомно, діагностується випадково [11]. За даними В. Голофеевського [4], жировий гепатоз і наступна його стадія - стеатогепатит – спостерігаються частіше, ніж діагностуються на практиці. Головним завданням звідси впливає своєчасна діагностика в осіб різних вікових періодів початкової стадії НАЖХП – жирового гепатозу. Жирова дистрофія печінки в подальшому може трансформуватися в стеатогепатит і цироз печінки, які є тригерами печінкового фіброгенезу [9, 10].

Порушення метаболізму ліпідів при НАЖХП є одним із симптомів, що супроводжує перебіг різних захворювань, зокрема цукрового діабету, що породжує проблему коморбідності цих захворювань [8] і потребує глибокого і всебічного її опрацювання для забезпечення ефективних підходів до лікування НАЖХП [1, 5].

Мета дослідження. Вивчити особливості перебігу неалкогольної жирової хвороби печінки на тлі цукрового діабету типу 2 в пацієнтів молодого віку

Матеріал і методи дослідження. У ретроспективному дослідженні вивчили історії хвороби 45 пацієнтів молодого віку (25–44 роки), хворих на НАЖХП у поєднанні з цукровим діабетом типу 2. У середньому їхній вік становив $(40,33 \pm 1,02)$ років – (34–44) роки. Серед них переважали чоловіки – 86,7%. Термін виявлення захворювання на цукровий діабет становив від 1 до 12 років (у середньому $(6,27 \pm 0,93)$ роки).

Для ідентифікації діагнозу НАЖХП комплексно враховували дані клініко-лабораторних, біохімічних та інструментальних досліджень, згідно стандартів обстеження хворих із патологією органів шлунково-кишкового тракту. До моменту обстеження хворі не отримували лікування НАЖХП за стандартними схемами. Обов'язковим діагностичним методом слугувало виконання ультразвукового дослідження з визначенням розмірів часток печінки та стадії розвитку жирового гепатозу.

Біохімічне дослідження крові включало: визначення показників білкового (вмісту загального білка, тимолову пробу), ліпідного (вмісту загального холестерину, тригліцеридів, ліпопротеїдів високої, низької та дуже низької густини), пігментного обміну (загальний білірубін), рівня глюкози в крові натще; загальний аналіз крові.

Усі досліді проводили у відповідності до Конвенції Ради Європи «Про захист прав людини і людської гідності в зв'язку з застосуванням досягнень біології та медицини: Конвенція про права людини та біомедицину (ETS № 164)» від 04.04.1997 р., і Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації (2008 р.).

Статистичну обробку результатів здійснювали за допомогою програми Statistica 6.1.

Результати дослідження та їх обговорення. Хворі були середньої важкості в компенсованій стадії (код за МКХ Е 11.7). Метаболічний синдром виявлено в 12 пацієнтів (26,7%).

У клінічній картині спостерігали численні ускладнення цукрового діабету з різним ступенем вираженості – дисциркуляторну змішану енцефалопатію (код за МКХ G 93.8) у 12 пацієнтів (26,7%), діабетичну непроліферативну ретинопатію і макулопатію ОУ (код за МКХ Е 11.3) – у 42 (93,3%), діабетичну сенсорну нейропатію (код за МКХ Е 11.4) – у 39 (86,7%), дисметаболічну кардіопатію з серцевою недостатністю I функціонального класу (код за МКХ І 41.1) – у 24 (53,3%), артеріальну гіпертензію – у 27 (60,0%), діабетичну нефропатію – у 24 (53,3%). Супутнім захворюванням у 18 пацієнтів (40,0%) виявлено метаболічний синдром.

НАЖХП в стадії жирової інфільтрації печінки мали 33 пацієнти (73,3%). Стеатогепатит, дисліпідемію діагностували в 26,7 % випадків (12 пацієнтів).

Типовими скаргами в цих хворих були загальна слабкість, почастіший сечопуск, втомлюваність, головні болі, у більш як половини пацієнтів підвищений артеріальний тиск, який у середньому становив $(134,93 \pm 5,76 / 86,67 \pm 3,61)$ мм рт. ст. Слід зауважити, що скарги в пацієнтів цього віку дещо відрізнялися, у залежності від терміну захворювання. Так, при захворюванні терміном 1 рік скарг із боку органів травлення не виявлено. Із боку шкіри спостерігали ознаки гіперкератозу. При тривалості

захворювання до 5 років до загальних скарг приєднувалися гіркота в роті, дискомфорт у животі, важкість у правому підребер'ї, пов'язані зі збільшенням печінки, яка виступала з-під реберної дуги на 0,5–2,5 см. У цих хворих більш частими були коливання гіперглікемії, з'явилися скарги на затерпання і змерзання верхніх кінцівок. Помірний гіперкератоз із злущенням поверхневих шарів шкіри і трофічні зміни нігтів спостерігали в кожного пацієнта. При захворюваності 1-12 років (12 пацієнтів) ці скарги були більш вираженими. Тобто, зі збільшенням терміну захворювання скарг у пацієнтів ставало більше.

При проведенні ультразвукового дослідження були виявлені ознаки жирової дистрофії печінки. На підставі дистального затихання сигналу, дифузної гіперехогенності тканини печінки, порівняно з нирками, та нечіткості контуру судинного малюнка діагностовано стеатогепатоз. Водночас відмічено, що права частка печінки в цих хворих була в межах 17,0;14,0 см, ліва – у межах 6,2; 8,6 см. Ми встановили, що розмір правої частки печінки (17,0 см) був найбільшим при захворюванні 1 рік, а найменшим (14,0 см) – 12 років. При уточненні ультрасонографічної картини печінки, за сукупністю ознак (незначне підвищення ехогенності, візуалізація стінки вен середнього і крупного калібру в 11 хворих (24,4%) встановлено I стадію жирового гепатозу. Помірне підвищення ехогенності печінки, візуалізація лише часткових і сегментарних вен, що відповідало II стадії гепатозу, виявлено в 14 хворих (31,1%). У 20 хворих (44,4%) ехогенність печінки була підвищена в значному ступені, стінки внутрішньопечінкових вен не візуалізувалися – III стадія жирового гепатозу.

Діаметр ворітної вени становив менше 13 мм і лише в одному випадку досяг 1,45 мм при нормальних параметрах правої і лівої часток печінки при терміні захворювання 1 рік.

Пальпаторно виявлено, що одним із симптомів ураження печінки було її збільшення – її виступання на $(1,81 \pm 0,28)$ см із-під краю реберної дуги (від 0,5 до 3,0 см) у 24 пацієнтів (53,3%). Встановлено, що в 3 пацієнтів печінка виступала (6,7%) – на 0,5 см; в одного – на 1,0 см (2,2%), в одного – на 1,5 см (2,2%), у 3 – на 2,0 см (6,7%), в одного – на 2,5 см і в одного – на 3,0 см. У 6 пацієнтів печінка не виступала з-під реберної дуги.

Вміст глюкози в крові становив у середньому $(9,84 \pm 0,85)$, глікозильованого гемоглобіну – $(8,58 \pm 0,45)$, що підтверджувало стан досить добре компенсованого цукрового діабету.

Біохімічне дослідження крові показало, що функціональний стан печінки залишався задовільним. Білковий обмін характеризувався показниками в референтних межах показника в здорових

осіб: вміст білка становив $(75,11 \pm 2,27)$ г/л $(66,4; 83,7)$, тобто порушень білкового складу крові не виявлено. Тимолова проба – $(1,32 \pm 0,08)$ од $(1,15; 1,49)$, тобто інтенсивність мезенхімально-запального синдрому мінімальна. Рівень загально-го холестерину становив $(5,81 \pm 0,48)$ ммоль/л $(3,71; 8,7)$, тобто становив верхню межу норми, при найбільших показниках при захворюванні 5 років. Вміст тригліцеридів визначався $(3,31 \pm 0,24)$ ммоль/л $(1,18; 3,29)$, що перевищувало верхню референтну межу норми. При цьому вміст ліпопротеїдів дуже низької щільності складав $(1,27 \pm 0,25)$ ммоль/л $(0,63; 1,69)$. Вміст холестерину низької щільності в цих пацієнтів досягав $(2,93 \pm 0,91)$ ммоль/л (умовний ризик), а високої щільності – $(1,095 \pm 0,30)$ ммоль/л (високий ризик). Індекс атерогенності виявився рівним $(4,49 \pm 0,90)$, що є більшим від максимально допустимого значення. Тобто у пацієнтів цієї вікової групи виявилися значні відхилення в ліпідному спектрі крові з підвищеним ризиком виникнення атеросклерозу.

Індикатори цитолізу виявили певні відхилення. Активність АЛТ у середньому визначалася в середньому, як $(55,21 \pm 13,77)$ мкмоль/л $(17,0; 168,7)$, АСТ – $(35,24 \pm 7,17)$ мкмоль/л $(14,0; 95,1)$. Це відповідає результатам, отриманим іншими дослідниками при НАЖХП [3, 12]. Виявилися найбільші показники АЛТ у 3 хворих при терміні захворювання 4 $(137,0)$ мкмоль/л і 5 років $(130,4$ та $168,70)$ ммоль/л і АСТ, відповідно, $56,0$ та $84,6$ і $95,1$ ммоль/л. Підвищені показники АЛТ і АСТ засвідчують пошкодження гепатоцитів у пацієнтів молодого віку із різним терміном захворювання на ЦД2, а найвиразніші зміни виявлені при 5-річному терміні.

Вміст загального білірубину був у межах референтних значень нормального показника – $(17,63 \pm 2,27)$ мкмоль/л, що вказувало на відсутність порушень пігментного обміну.

Щодо особливостей показників гемограми ми звернули увагу, що у хворих цієї вікової групи показник ШОЕ, у середньому, становив $(11,87 \pm 2,70)$ мм/год $(5; 39)$. У лейкоцитарній формулі значних відхилень від норми не спостерігали.

Висновки та перспективи подальших досліджень. Жировий гепатоз, як стадія перебігу НАЖХП, на фоні цукрового діабету типу 2 в пацієнтів молодого віку має свої особливості. НАЖХП клінічно перебігає малосимптомно зі скаргами на сухість у роті, загальну слабкість, головокружіння, дискомфорт у правій підреберній ділянці, прояви яких доповнюються гіркотою в роті, дискомфортом у животі, збільшенням розмірів печінки і нарастають від 1-річного до 12-річного терміну захворювання. За сукупністю ультразвукографічних ознак в 11 хворих $(24,4\%)$ встановлено I стадію, у 14 хворих $(31,1\%)$ – II стадію, у 20 хворих $(44,4\%)$ – III стадію жирового гепатозу. Підвищені показники АЛТ і АСТ засвідчують пошкодження гепатоцитів у пацієнтів молодого віку із різним терміном захворювання на цукровий діабет, а найвиразніші зміни виявлені при 5-річному терміні. У пацієнтів цієї вікової групи виявилися значні відхилення в показниках ліпідного спектру крові з підвищеним ризиком виникнення атеросклерозу. У третини хворих діагностується метаболічний синдром. Напрямки подальших досліджень пов'язані з вивченням закономірностей перебігу, вчасної діагностики і лікування НАЖХП у хворих різних вікових груп.

References

1. Anokhina HA, Kharchenko VV. Patoheneticheskiye aspekty profylaktyky y lechenyya fybroza pecheny u bol'nykh nealkohol'nykh steatohepatytom. *Suchasna gastroenterologiya*. 2013; 4 (72): 82-6. [Ukrainian].
2. Babak OYa. Prychyny y metabolicheskiye posledstviya nealkohol'noy zhyrovoy bolezny pecheny *Suchasna gastroenterologiya*. 2010; 4 (54): 8-16. [Ukrainian].
3. Bobronnikova LR, Zhurav'ova AK. Chynnyky formuvannya metabolichnoho syndromu v patsiyentiv z nealkohol'noyu zhyrovoyu khvoroboyu pechinky. *Medytsyna transportu Ukrayiny*. 2013; 1: 47-51. [Ukrainian].
4. Holofeevskyy V. Vazhneyshye voprosy patomorfogeneza y lechenyya nealkohol'noy zhyrovoy bolezny pecheny u bol'nykh sakharnym dyabetom. *Vrach*. 2012; 7: 8-11. [Russian].
5. Zvyahyntseva TD, Chernobay AY. Sovremennyye podkhody k lechenyyu nealkohol'noho steatohepatyta. *Suchasna gastroenterologiya*. 2009; 3 (47): 35-42. [Ukrainian].
6. Marushchak MI, Antonichev MM, Mazur L.P. Mekhanizmy formuvannya metabolichnykh porushen' pry diabetichnomu steatohepatyti. *Suchasna gastroenterologiya*. 2013; 2 (70): 30-4. [Ukrainian].
7. Mekhtyev SN, Hrynevych VB, KravchukYuA. Nealkohol'naya zhyrovaya bolezni' pecheny: klynyka, dyagnostyka y lechenye. *Lechashchyy vrach*. 2008; 2: 29-37. [Russian].
8. Ohnyeva OV. Vzayemozvyazok faktora nekrozu pukhlyn α y leptynu ta yikhniy vplyv na funktsiyu pechinky u khvorykh z nealkohol'noyu zhyrovoyu khvoroboyu pechinky u poyednanni z tsukrovym dyabetom 2 typu. *Suchasna gastroenterologiya*. 2012; 4 (66): 15-8. [Ukrainian].
9. Rudenko TM. Korektsiya proyaviv nealkohol'noho steatohepatytu u khvorykh na arterial'nu hipertenziiyu z ozhyrinniam. *Zhurnal klinichnykh ta eksperymental'nykh medychnykh doslidzhen'*. 2013; 1 (2): 191-5. [Ukrainian].
10. Stepanov YuM, Filippova OYu. Steatoz i steatohepatyt – tryhery pechinkovoho fibrohenezu. *Gastroenterologiya*. 2013; 2 (48): 97-106. [Ukrainian].
11. Fadeenko HD, Kravchenko NA, Vynogradova SV. Patofyziologicheskyye y molekulyarnyye mekhanizmy razvityiya steatoza y steatohepatyta. *Suchasna gastroenterologiya*. 2005; 3 (23): 88-95. [Ukrainian].

12. Khukhlina OS, Hrynevych VB, KravchukYuA. Klinichni ta patohenetychni vidminnosti perebihu nealkohol'noho steatohepatytu u khvorykh na ozhyrinnya z ta bez hipertonichnoyi khvoroby. *Patolohiya*. 2013; 2 (28): 81-4. [Ukrainian].
13. Wanless IR, Shiota K. The pathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis and other fatty liver diseases: a four-step model including the role of lipid release and hepatic venular obstruction in the progression to cirrhosis. *Semin Liver Dis*. 2004; 24: 99-106. PMID: 15085490. DOI: 10.1055/s-2004-823104.

УДК 616.36-003.826

ОСОБЕННОСТИ ПРОТЕКАНИЯ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ У ПАЦИЕНТОВ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА НА ФОНЕ САХАРНОГО ДИАБЕТА ТИПА 2

Павловский С. А.

Резюме. Цель исследования – изучить особенности протекания неалкогольной жировой болезни печени у пациентов молодого возраста на фоне сахарного диабета типа 2.

В ретроспективном исследовании изучили истории болезни 45 пациентов молодого возраста (25–44 года), больных неалкогольной жировой болезнью печени в сочетании с сахарным диабетом типа 2. В среднем их возраст составлял $(40,33 \pm 1,02)$ лет (34–44) года. Среди них мужчин – 86,7%. Срок выявления сахарного диабета составлял от 1 до 12 лет – в среднем $(6,27 \pm 0,93)$ лет. Установлено, что жировой гепатоз, как стадия протекания неалкогольной жировой болезни печени на фоне сахарного диабета типа 2 у пациентов молодого возраста характеризуется своими особенностями. Неалкогольная жировая болезнь печени клинически протекает малосимптомно с жалобами на сухость во рту, общую слабость, головокружение, дискомфорт в правой подреберной области, проявления которых дополняются ощущением горького вкуса во рту, дискомфортом в животе, увеличением размеров печени и нарастают от 1-летнего до 12-летнего срока заболевания с наибольшей выраженностью показателей на 5-й год заболевания. За совокупностью ультрасонографических признаков у 11 больных (24,4%) установлено I стадию, у 14 больных (31,1%) – II стадию, у 20 больных (44,4%) – III стадию жирового гепатоза. Повышенные показатели АЛТ и АСТ свидетельствуют о повреждении гепатоцитов у пациентов молодого возраста с разным сроком заболевания сахарным диабетом, а наиболее выразительные изменения выявлены при 5-летнем сроке заболевания. У пациентов этой возрастной группы наблюдаются значительные отклонения в показателях липидного спектра крови с повышенным риском возникновения атеросклероза. У трети больных диагностируется метаболический синдром.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, возрастные особенности протекания, молодой возраст.

UDC 616.36-003.826

Peculiarities of the Clinic of Non-Alcoholic Fat Liver Disease in Patients of Young Age Associated with Type 2 Sugar Diabetes

Pavlovskiy Sergii

Abstract. The aim of the study was to study the features of the course of non-alcoholic fatty liver disease in young patients on the basis of type 2 diabetes mellitus.

In a retrospective study, 45 young patients (25–44 years old) with non-alcoholic fatty liver disease in combination with type 2 diabetes mellitus were examined. On average, their age was (40.33 ± 1.02) years old (34–44 years old). 86.7% of all patients were men.

The detection period of diabetes mellitus was from 1 to 12 years – on average (6.27 ± 0.93) years. It was established that fatty hepatosis, as a stage of non-alcoholic fatty liver disease associated with type 2 diabetes mellitus, in young patients had its own peculiarities.

Non-alcoholic fatty liver disease is clinically asymptomatic with complaints of dryness in the mouth, general weakness, dizziness, discomfort in the right hypogastrium, the manifestations of which are supplemented by a feeling of bitter taste in the mouth, discomfort in the abdomen, an increase in liver size, and grow from 1-year to 12-year period of the disease with the highest severity in the 5th year of the disease.

The set of ultrasonographic signs established stage I in 11 patients (24.4%), stage II in 14 patients (31.1%), and stage III of fatty hepatosis in 20 patients (44.4%).

Obtained parameters of ALT and AST testify to the damage of hepatocytes in patients of young age with different diabetes mellitus, and the most expressive changes were revealed at a 5-year period of the disease. In patients of this age group, there are significant deviations in the lipid profile of the blood with an increased risk of atherosclerosis. The third part of all patients had the diagnosis of metabolic syndrome.

Keywords: non-alcoholic fatty liver disease, age-related features of the course, young age.

Стаття надійшла 28.11.2017 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs03.01.178

УДК 616.127-005.8-092:575.174.015.3:616.8

Петюніна О. В.

ЧАСТОТА АЛЕЛЕЙ ТА ГЕНОТИПІВ ПОЛІМОРФНИХ ВАРІАНТІВ ГЕНІВ АТІІR1 ТА СYP11B2 У ХВОРИХ НА STEMI З НАЯВНІСТЮ ТРИВОЖНО-ДЕПРЕСИВНИХ СТАНІВ

ДУ «Національний інститут терапії ім. Л. Т. Малої НАМН України», Харків, Україна

o_petyunina@ukr.net

Метою дослідження стало визначення взаємозв'язку між поліморфними варіантами гена СYP11B2 (-344TC) та АТІІR1 (A1166C) та їх комбінаціями з тривожно-депресивними розладами (ТДР) у пацієнтів з інфарктом міокарда з елевацією сегмента ST (STEMI).

Обстежено 85 пацієнтів зі STEMI, 68 (80%) чоловіків та 17 (20%) жінок, в середньому віці $(58,94 \pm 10,16)$ років. Алейний поліморфізм -T344C (СYP11B2) та A1166C (АТІІR1) генів визначали за допомогою полімеразної ланцюгової реакції в реальному часі. Статистичну обробку отриманих даних здійснювали за допомогою пакета Statistica 8.0 (Stat SoftInc, USA), Microsoft Office Excel 2003. ТДР діагностували за допомогою опитувальника Тейлора та шкали HADS (Heart Anxiety and depression Scale), завдяки яким пацієнтів розділили на дві групи – з ТДР та без.

Частоти досліджуваних поліморфізмів, що спостерігались, відповідали розподілу Харді-Вайнберга ($P > 0,05$). Відносний ризик захворіти на STEMI в присутності ТДР асоціювався з генотипом 344TT гена СYP11B2, ВШ 0,33, 95% ДІ [0,13-0,91], $P = 0,05$, Т-алеллю, ВШ 1,94, 95% ДІ [0,04-3,56], $P = 0,03$, комбінації варіантів 1166AA та -344TT, $P = 0,049$. 344C-алель гена СYP11B2 може розглядатись як протективний фактор: ВШ 0,52, 95% ДІ [0,28-0,96], $P = 0,03$.

344T-алель та 344TT-поліморфізм гена СYP11B2 асоціюється з більш високим відносним ризиком захворіти STEMI при наявності ТДР. Комбінація 1166AA-344TT-варіантів генів АТІІR1 та СYP11B2 з більшою частотою зустрічається у хворих на STEMI з ТДР. Не знайдено асоціацій між поліморфними варіантами гена АТІІR1 та ТДР у пацієнтів зі STEMI.

Ключові слова: STEMI, тривожно-депресивні розлади, поліморфізми СYP11B2 (-344TC) та АТІІR1 (A1166C).

Зв'язок роботи науковими програмами, планами, темами: «Розробка сучасних моделей стра-

тифікації ризику та визначення персоніфікованих профілактичних заходів виникнення раптової серцевої смерті у хворих після перенесеного гострого коронарного синдрому», № держ. реєстрації 0114U001167, шифр теми: 02/14.

Вступ. Завдяки сучасним дослідженням в діагностиці та лікуванні інфаркту міокарда (ІМ), він залишається одним з найбільш грозних захворювань в кардіологічній практиці. Важливе місце в попередженні розвитку ІМ належить вплив на фактори ризику, до числа яких поряд з класичними відносять тривожно-депресивні розлади (ТДР). В дослідженні INTERHEART по виявленню асоційованих з ІМ факторів ризику, що проводилось у 52 країнах світу, тривога і депресія займає 3 місце в числі факторів ризику [18]. Депресія при хронічній ІХС, після гострого коронарного синдрому повинна розглядатись як чинник несприятливого прогнозу для загальної та серцево-судинної смертності, а також нефатальних серцевих подій [2, 13, 14].

Молекулярно-генетичні дослідження дозволили віділити генетичні маркери, як фактори серцево-судинного ризику, серед них важливе значення належить генам ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС). Дослідження генів-кандидатів РААС при ІМ обумовлено встановленими фактами активації всіх складових системи в гострому та наступному періодах захворювання, її впливом на перебіг захворювання та процес післяінфарктного ремоделювання [1]. У відповідь на стрес відбувається активація гіпоталамо-питуїтарно-адреналової вісі (ГПА) з вивільненням адренокортикотропного гормону (АКТГ), кортизолу та гормонів симпатно-адреналової системи в кровообіг. Стимули та ситуації, котрі викликають загальний адаптаційний синдром, є стресорами, а відповідь організму – стресовими реакціями. Паралельно з ГПА-віссю внаслідок стресу відбувається активація РААС та збільшення рівню ангіотензину-II (АТII), який посилює продукцію альдостерона в наднирниках та серці. Надлишок циркулюючих та внутрішньоміокардіальних АТII та альдостерону посилює

репаративний та реактивний інтерстиціальний та періваскулярний фіброз міокарда, стимулює синтез колагену II та III типів, ендотеліальну дисфункцію, активує запалення, оксидативний стрес, апоптоз кардіоміоцитів, що зрештою призводить до гіпертрофії, дилатації, дисфункції лівого шлуночку та прогресування ремоделювання міокарда [6, 7, 17]. Інфаркт міокарда виникає внаслідок взаємодії факторів ризику та генетичною схильністю, в світі значно поширюються молекулярно-генетичні дослідження ролі генетичних маркерів в розвитку, перебігу та прогнозуванні ІМ [9, 16].

Поліморфізм генів РААС може впливати як на особливості реакції організму на стрес, так і визначати генетичну схильність до ІМ. Ген рецептора до АТІІ типу R1 (АТІІR1) знаходиться на хромосомі 3q21-q25. Найбільш вивченим є варіант A1166C (rs5186), що розташований на нетранслюючому 3'-регіоні, де відбувається конверсія А (аденіна) в С (цитазин), та обумовлює А/С-поліморфізм. Представлені докази асоціації поліморфізму A1166C гена АТІІR1 з артеріальною гіпертензією (АГ), ІХС, ІМ, ХСН [3, 4, 11]. Кінцевий етап синтезу альдостерона з дезоксикортикостерону каталізує фермент альдостерон-синтаза, за первинну структуру якої відповідає ген CYP11B2. Поліморфізм промоторної ділянки гена альдостерон-синтази CYP11B2 – T344C – широко обговорюється в літературі з позицій асоціації з серцево-судинним ризиком [10, 19].

Генетичний профіль ризику ІМ є гетерогенним. Взаємодія поліморфних варіантів генів АТІІR1 та CYP11B2 можуть бути відповідальними за асоціацію між ТДР та ІМ, однак, в літературі це питання не знайшло висвітлення.

Мета даної роботи – вивчення асоціації між поліморфізмами генів CYP11B2 (-344TC), АТІІR1 (A1166C) та їх комбінації з ТДР у хворих на ІМ з елевацією сегмента ST (ST-elevation myocardial infarction – STEMI).

Матеріали і методи дослідження. Обстежено 85 пацієнтів на STEMI, з них 68 (80%) чоловіків та 17 (20%) жінок, у середньому віці $(58,94 \pm 10,16)$ років. Пацієнти були госпіталізовані у 2014–2016 рр. у відділення інтенсивної терапії ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т.Малої НАМН України» протягом перших трьох діб STEMI після проведення селективної коронарографії (СКГ) зі стентуванням інфаркт-залежної артерії, котре проводили в Інституті загальної та невідкладної хірургії ім. В. Т. Зайцева.

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

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

Діагноз STEMI встановлювали на підставі даних клінічних, електрокардіографічних та біохімічних досліджень згідно з рекомендаціями Європейського товариства кардіологів (2012р.) [5] та Наказу МОЗ України № 455 від 02.07.2014р. "Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при гострому коронарному синдромі з елевацією сегмента ST".

Для об'єктивізації наявності ТДР, які є факторами ризику ІМ, використовували опитувальник HADS (Heart Anxiety and Depression Scale), та опитувальник Teylor. Тестування хворих дозволило виділити дві групи: 1 – з нормальним або граничним проявом тривоги, що склала 48 пацієнтів, та 2 – підвищеним її рівнем – 37 пацієнтів. Опитувальники відображували рівень ТДР протягом 7-10 діб до ІМ.

Дослідження алельного поліморфізму A1166C гена АТІІR1, поліморфізму -T344C гена CYP11B2 проводили методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) в реальному часі з використанням наборів реактивів виробництва "СИНТОЛ" (РФ). Дослідження проводилось у лабораторії імуно-біохімічних і молекулярно-генетичних досліджень ДУ «Національний інститут терапії ім.Л.Т.Малої НАМНУ».

Статистичну обробку отриманих даних проведено за допомогою пакета програм Statistica 8.0 (StatSoftInc, США), Microsoft Office Excel 2003. Використовували такі статистичні методи як: t-критерій Стьюдента і непараметричні методи дослідження, а саме критерій χ^2 , відношення шансів. Для всіх видів аналізу відмінності вважали статистично значущими при $P < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення.

Серед обстежених пацієнтів зі STEMI спостерігались наступні фактори ризику: у 66 (78%) АГ, 19 (22%) – цукровий діабет 2 типу, 47 (55%) – паління, 48 (56%) – обтяжена спадковість щодо ішемічної хвороби серця, 49 (56%) – гіперхолестеринемія, 27 (32%) – підвищений індекс маси тіла ($> 25/\text{м}^2$), 41 (48%) – систолічний артеріальний тиск > 140 мм рт.ст., 27 (32%) – діастолічний артеріальний тиск > 90 мм рт.ст., ТДР – 37 хворих (43,5%), ІМ в анамнезі спостерігався у 8 (9%) випадків. Передній ІМ був діагностований у 52 (61%) осіб, задній – 33 (39%), ураження 1 коронарної артерії $> 50\%$ виявлено у 17 (20%) пацієнтів, 2 – у 14 (16%), 3 – у 11 (13%).

Частота генотипів та алелей поліморфізмів -T344C гена CYP11B2 та A1166C гена АТІІR1 у хворих на STEMI в залежності від наявності ТДР представлена в **таблицях 1 та 2**.

Таблиця 1 – Частота генотипів та алелей поліморфізму A1166C гена AT1IR1 у хворих на STEMI в залежності від наявності тривожно-депресивних розладів

Алелі та генотипи	Без ТДР (n = 48)	З ТДР (n = 37)	χ^2	P
А-алель	69 (71,9 %)	54 (73%)	3,26	0,07
С-алель	27 (28,1 %)	20 (27%)	3,26	0,07
АА-генотип	25 (52,1%)	20 (54,1%)	0,03	0,86
АС-генотип	19 (41,6 %)	14 (37,8 %)	0,03	0,87
СС-генотип	4 (6,3%)	3 (8,1 %)	0,13	0,72

У групі хворих на STEMI без ТДР спостерігається наступна частота генотипів поліморфізму A1166C гена AT1IR1: АА 0,521, АС 0,416, СС 0,630; очікувана частота – АА 0,531, АС 0,395, СС 0,734 ($\chi^2 = 0,28$, $P > 0,05$), в групі з ТДР – АА 0,541, АС 0,378, СС 0,810; очікувана частота – АА 0,533, АС 0,394, СС 0,729 ($\chi^2 = 0,17$, $P > 0,05$), що відповідає розподілу Харді-Вайнберга. Достовірних відмінностей між алелями та генотипами поліморфних варіантів гена AT1IR1 в залежності від наявності ТДР не виявлено.

У групі на STEMI без ТДР спостерігається наступна частота генотипів поліморфізму -Т344С гена СYP11В2: ТТ 0,167, ТС 0,583, СС 0,250; очікувана частота – ТТ 10,8, ТС 23,83, СС 14,08 ($\chi^2 = 3,03$, $P > 0,05$), в групі з ТДР - ТТ 0,210, ТС 0,497,

СС 0,293; очікувана частота – ТТ 0,386, ТС 0,470, СС 0,143 ($\chi^2 = 0,12$, $P > 0,05$), що відповідає розподілу Харді-Вайнберга. Носійство генотипу ТТ СYP11В2 (поліморфізм Т344С) асоціюється зі збільшенням відносного ризику захворіти на STEMI за наявності ТДР, ВШ 0,33, 95% ДІ [0,13-0,91], $P = 0,05$, носійство алелі Т асоціюється зі збільшенням відносного ризику захворіти на STEMI за наявності ТДР, ВШ 1,94, 95% ДІ [0,04-3,56], $P = 0,03$. В даному випадку алель С може розглядатися як протективний фактор: ВШ 0,52, 95% ДІ [0,28-0,96], $P = 0,03$.

Згідно до результатів, що представлені в **таблиці 3**, у хворих на STEMI з ТДР частіше спостерігалась комбінація 166АА-344ТТ-варіантів генів AT1IR1 та СYP11В2 ($P = 0,049$). Інші комбінації міжгенних взаємовідносин не мали достовірних відмінностей.

Існують дані, що в білій популяції -344Т-алель асоціюється з більш високою секрецією альдостерона [17, 19]. Murck H., et al., 2003, у пацієнтів з депресією, навіть без кардіоваскулярної патології, знайшли підвищення рівня альдостерона та назвали його маркером депресії [15]. В експериментальних дослідженнях стрес та дистрес супроводжувались більш високими рівнями утворення альдостерону. В обзори Kubzanski L.D., et al, 2010, представ-

лені клінічні та експериментальні докази зв'язку альдостерона з депресією та запропонована модель опосередкування альдостероном ефекту психологічного стресу та негативних афективних станів на серцево-судинну систему [12]. Отримані в даному дослідженні результати свідчать про асоціацію -344Т-алелю, поліморфного варіанта -344ТТ гена СYP11В2 з ТДР у хворих на STEMI та відображують генетичну схильність до виникнення ГІМ за наявності ТДР.

Даних за асоціацію між STEMI, ТДР та генотипами гена AT1IR1 в нашому дослідженні не знайдено. Разом з цим, відомо, що в головному мозку розташовані рецептори до ангіотензину I та II типу та існує висока концентрація АТІІ, що зумовлена поєднанням впливу локальної РААС та РААС кровообігу. В обзори Guimond M.O., та співавт., 2012, були узагальнені сучасні дані щодо властивостей рецепторів II типу до АТІІ (AT1IR2), описано їх експресію в різних структурах головного мозку. Описані рецептори відповідальні за когнитивну функцію,

Таблиця 2 – Частота генотипів та алелей поліморфізму -Т344С гена СYP11В2 у хворих на STEMI в залежності від наявності тривожно-депресивних розладів

Алелі та генотипи	Без ТДР (n = 48)	З ТДР (n = 37)	χ^2	P	ВШ, 95% ДІ
Т-алель	44 (45,8 %)	46 (62,2 %)	4,47	0,03	1,94 [1,04-3,56]
С-алель	52 (54,2 %)	28 (37,8 %)	4,47	0,03	0,52 [0,28-0,96]
ТТ-генотип	8 (16,7 %)	14 (37,8%)	3,84	0,05	0,33 [0,13-0,91]
ТС-генотип	28 (58,3 %)	18 (48,6 %)	0,79	0,37	
СС-генотип	12 (25,0 %)	5 (13,5 %)	0,13	0,72	

Таблиця 3 – Сумісна зустрічаємість поліморфних варіантів генів AT1IR1 та СYP11В2 у хворих на STEMI в залежності від наявності тривожно-депресивних станів

Комбінації генотипів	Без ТДР (n = 48)	З ТДР (n = 37)	χ^2	P
1166АА-344ТТ	6 (12,5 %)	12 (32,4%)	3,85	0,049
1166АА-344ТС	14 (29,2%)	6 (16,2 %)	1,29	0,255
1166АА-344СС	5 (10,4%)	2 (5,4%)	0,19	0,664
1166АС-344ТТ	2 (4,2%)	2 (5,4%)	0,06	0,588
1166АС-344ТС	13 (27,1%)	9 (24,3%)	0,08	0,970
1166АС-344СС	4 (8,3 %)	3 (8,1%)	0,13	0,719
1166СС-344ТТ	0	0		
1166СС-344ТС	1 (2,1 %)	3 (8,1%)	0,61	0,217
1166СС-344СС	3 (6,3%)	0	0,91	0,175

неврологічні розлади, регуляцію апетиту та, можливо, метаболічні розлади. Вплив АТІІ на функцію мозку через АТІІR2 супроводжується підвищенням збудливості та пластичності нейронів [8]. Вказані ефекти АТІІ на кровообіг пов'язують зі збудженням АТІІR2 та, частково, збудженням рецепторів до ангіотензину IV (АТІV) 4 типу (АТІV R4). Не виключено, що відсутність зв'язку між поліморфними варіантами гена АТІІR1, ТДР та STEMI пояснюється тим, що вплив АІІ на функцію мозку опосередковується через АТІІR2 та АТІV R4.

Висновки. Збільшення відносного ризику захворювати на STEMI за наявності ТДР асоціюється з

генотипом ТТ СYP11B2 (поліморфізм -T344C), ВШ 0,33, 95% ДІ [0,13-0,91], $P = 0,05$, носійством Т-алелі, ВШ 1,94, 95% ДІ [0,04-3,56], $P = 0,03$, комбінації АА-ТТ-варіантів генів АТІІR1 та СYP11B2, $P = 0,049$. Алель С гена СYP11B2 може розглядатися як протективний фактор: ВШ 0,52, 95% ДІ [0,28-0,96], $P = 0,03$.

У носіїв поліморфних варіантів гена АТІІR1, що хворіли на STEMI, асоціації з ТДР не виявлено.

Перспективи подальших досліджень. Планується дослідження асоціацій ТДР у хворих на STEMI з поліморфізмами генів, що можуть поєднувати властивості тривоги та нейрогуморальної активації.

References

- Kokorin VA, Volov NA, Dudareva AV, i dr. Neurohumor alnie narusheniia i metody ih korrektsii u bolnykh, perenesshich infarct miocarda. *Rossiiski Kardiologicheski Zhurnal*. 2009; 1 (75): 62-8. [Russian].
- Kovalenko VM. *Stres i choroby systemy krovoobigu*: posobnyk pid red Kovalenka VM, Kornatskogo VM. Natsionalny naukovy centr "Instytut kardiologii im VM Strazheska. Kyiv, 2015. 52 s. [Ukrainian].
- Tseluiko VI, Yakovleva LM, Popova KI. Faktory shcho vplyvayut na perebig infarctu miokarda u hvorych na ishemichnu hvorobu sertsya. *Liky Ukrainy*. 2013; 3-4 (16-17): 19-23. [Ukrainian].
- Zhebel VM, Starzhynska OL, Gefter YuO ta spivavt. Genotyp receptora do angiotensynu II 1 typu yak factor vplyvu na strukturu ta funktsiiu miocarda u hvorych na hypertonichnu hvorobu riznoi tyazhkosti. *Arterialnaia Hypertensiia*. 2009; 1 (3): 24-9. [Ukrainian].
- ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *European Heart Journal* 2012; 33: 2569–619. PMID: 22922416. DOI:10.1093/eurheartj/ehs215.
- Gomes-Sanchez E, Gomes-Sanchez CE. The multifaceted mineralocorticoid receptor. *Compr Physiol*. 2014; 4 (3): 965-94. DOI: 10.1002/cphy.c130044.
- Graeff FG. Anxiety, panic and the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Rev Bras Psiquiatr*. 2007; 29 (1): 53-6. <http://dx.doi.org/10.1590/S1516-44462007000500002>.
- Guimond MO, Gallo-Payet N. The Angiotensin II type 2 receptor in brain functions: an Update. *International Journal of Hypertension*. 2012; Article ID 351758, 18 pages. DOI: 10.1155/2012/351758.
- Hara M, Sakata Y, Sato H. Genetic Factors in Myocardial Infarction. *Rinsho Byori*. 2013; 61 (2): 176-83. PMID: 23672096.
- Hengstenberg C, Holmer SR, Mayer B, et al. Evaluation of the aldosterone synthase (CYP11B2) gene polymorphism in patients with myocardial infarction. *Hypertension*. 2000; 35: 704-9. <https://doi.org/10.1161/01.HYP.35.3.704>.
- Kruzliak P, Kovacova G, Pechanova O, et al. Association between Angiotensin II type I receptor polymorphism and sudden cardiac death in myocardial infarction. *Dis Markers*. 2013; 35 (5): 287-93. DOI: 10.1155/2013/731609.
- Kubzanski LD, Adler GK. Aldosterone: a forgotten mediator of the relationship between psychological stress and heart disease. *Neurosci Biobehav Rev*. 2010; 34 (1): 80-6. PMID: 19631234. PMCID: PMC3099453. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2009.07.005.
- Lichtman JH, Froelicher ES, Blumenthal JA, Carney RM, Doering LV, Frasure-Smith N, Freedland KE, Jaffe AS, Leifheit-Limson EC, Sheps DS, Vaccarino V, Wulsin L. Depression as a risk factor for poor prognosis among patients with acute coronary syndrome: systematic review and recommendations: a scientific statement for the American Heart Association. *Circulation*. 2014; 129: 1350-69. PMID: 24566200. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000019.
- May HT, Horne BD, Knight S, Knowlton KU, Bair TL, Lappé DL, Le VT, Muhlestein JB. The association of depression at any time to the risk of death following coronary artery disease diagnosis. *European Heart Journal – Quality of Care and Clinical Outcomes*. 2017; 3: 296-302. PMID: 28950317. DOI: 10.1093/ehjqcco/qcx017.
- Murck H, Held K, Ziegenbein M, Künzel H, Koch K, Steiger A. The renin-angiotensin-aldosterone system in patients with depression compared with controls – a sleep endocrine study. *BMC Psychiatry*. 2003; 3: 15. DOI: 10.1186/1471-244X-3-15.
- Preuss M, König IR, Thompson JR, Erdmann J, Absher D, Assimes TL, Blankenberg S, Boerwinkle E, Chen L, et al. Design of the Coronary Disease Genome-Wide Replication And Meta-Analyses (CARDIoGRAM) Study. *Circ Cardiovasc Genet*. 2010; 3 (5): 475-83. PMID: 20923989. PMCID: PMC3070269. DOI: 10.1161/CIRCGENETICS.109.899443.
- Yoshimoto T, Hirata Y. Aldosterone as a cardiovascular risk hormone. *Endocr J*. 2007; 54 (3): 359-70. PMID: 17409575. <https://doi.org/10.1507/endocrj.KR-80>.
- Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, McQueen M, Budaj A, Pais P, Varigos J, Lisheng L. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*. 2004; 364 (9438): 937-52. DOI: 10.1016/S0140-6736(04)17018-9.
- Zennaro MC, Rickard AJ, Boulkroun S, et al. Genetics of mineralocorticoid excess: an update for clinicians. *European Journal of Endocrinology*. 2013; 169: 15-25. <https://doi.org/10.1530/EJE-12-0813>.

УДК 616.127-005.8-092:575.174.015.3:616.8

ЧАСТОТА АЛЛЕЛЕЙ И ГЕНОТИПОВ ПОЛИМОРФНЫХ ВАРИАНТОВ ГЕНОВ АТИІR1 И СYP11B2 У БОЛЬНЫХ STEMI С НАЛИЧИЕМ ТРЕВОЖНО-ДЕПРЕССИВНЫХ СОСТОЯНИЙ

Петюнина О. В.

Резюме. Целью исследования явилось определение взаимосвязи между полиморфными вариантами гена СYP11B2 (-344TC) и АТИІR1 (A1166C) и их комбинациями с тревожно-депрессивными расстройствами (ТДР) у пациентов с инфарктом миокарда с элевацией сегмента ST (STEMI).

Материалы и методы. Обследовано 85 пациентов со STEMI, 68 (80%) мужчин и 17 (20%) женщин, в среднем возрасте (58,94 ± 10,16) лет. Аллельный полиморфизм -T344C (CYP11B2) и A1166C (ATIIR1) генов определяли с помощью полимеразной цепной реакции в реальном времени. Статистическую обработку полученных данных производили с помощью пакета Statistica 8.0 (Stat SoftInc, USA), Microsoft Office Excel 2003. ТДР диагностировали с помощью опросника Тейлора и шкалы HADS (Heart Anxiety and depression Scale), благодаря которым пациентов разделили на две группы – с ТДР и без.

Результаты и дискуссия. Наблюдаемая и ожидаемая частоты исследуемых полиморфизмов соответствовали распределению Харди-Вайнберга ($P > 0,05$). Относительный риск заболеть STEMI в присутствии ТДР ассоциировался с генотипом 344TT гена СYP11B2, ОШ 0,33, 95% ДИ [0,13-0,91], $P = 0,05$, Т-аллелью, ОШ 1,94, 95% ДИ [0,04-3,56], $P = 0,03$, комбинации 1166AA-344TT-вариантов, $P = 0,049$. 344C-аллель гена СYP11B2 может рассматриваться как протективный фактор: ОШ 0,52, 95% ДИ [0,28-0,96], $P = 0,03$.

Выводы. 344Т-аллель и 344ТТ-полиморфизм гена СYP11B2 ассоциируется с более высоким относительным риском заболеть STEMI при наличии ТДР. Комбинация 1166АА-344ТТ-вариантов генов АТИІR1 и СYP11B2 с большей частотой встречается у пациентов STEMI с ТДР. Не найдено ассоциаций между полиморфными вариантами гена АТИІR1 и ТДР у пациентов со STEMI.

Ключевые слова: STEMI, тревожно-депрессивные расстройства, полиморфизмы СYP11B2 (-344TC) и АТИІR1 (A1166C).

UDC 616.127-005.8-092:575.174.015.3:616.8

Allele and Genotype Frequency of Polymorphous Variants of Atiir1 and Cyp11b2 Genes in Patients with Stemi with the Presence of Anxiety and Depressive Conditions

Petyunina O. V.

Abstract. The purpose of the study is to determine the link between CYP11B2 (-344TC) and ATIIR1 (A1166C) polymorphisms and their combinations with anxiety and depressive disorders (ADD) in patients with ST-elevation myocardial infarction (STEMI).

Materials and methods. 85 patients with STEMI were examined, 68 (80%) men and 17 (20%) women, with the average age (58,94 ± 10,16) years old. We used the questionnaire of HADS (Heart Anxiety and Depression Scale) and the Tailor questionnaire for objectification of existing alarming and depressive disorders which are risk factors of a myocardial infarction. Testing of patients allowed allocating two groups: the first one was with normal or limit implication of alarm it made up 48 patients, and the second group had 37 patients with the increased level. Allele polymorphism T344C of CYP11B2 and A1166C of ATIIR1 gene were determined by polymerase chain reaction in real time.

Statistics was obtained thanks to software package Statistica 8.0 (Stat SoftInc, USA), Microsoft Office Excel 2003. ADD were diagnosed with the help of Tailor questionnaire and Heart Anxiety and depression Scale (HADS). All the patients were divided in two groups – with ADD and without them.

Results and discussion. Observed and estimated frequencies of investigated polymorphisms were in tune with Hardy-Weinberg equilibrium ($P > 0,05$). Relative risk of STEMI in the presence of ADD is associated with TT-genotype of CYP11B2 gene (-T344C polymorphism), OR 0,33, 95% CI [0,13-0,91], $P = 0,05$, T-allele, OR 1,94, 95% CI [0,04-3,56], $P = 0,03$, combination of 1166AA-344TT-variants, $P = 0,049$. 344C-allele of CYP11B2 gene can be considered as protective factor: OR 0,52, 95% CI [0,28-0,96], $P = 0,03$.

Conclusions. 344T-allele and 344TT-polymorphism of CYP11B2 gene is associated with higher relative risk of STEMI in the presence of ADD. In patients with STEMI and ADD more often appears the combination of 1166AA-344TT-polymorphous variants of ATIIR1 and CYP11B2 genes. We found no associations between polymorphous variants of ATIIR1 gene and ADD in patients with STEMI.

Keywords: STEMI, anxiety and depressive disorders, CYP11B2 (-344TC) and ATIIR1 (A1166C) polymorphisms.

Стаття надійшла 22.11.2017 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs03.01.183

УДК 618.177 – 06:618.11/.12-002]-089.8-072.1-036.82

Риженко Ю. В., Козуб М. І.

ОПТИМІЗАЦІЯ МЕТОДИКИ ЛІКУВАННЯ ТА РЕАБІЛІТАЦІЇ ХВОРИХ З БЕЗПЛІДДЯМ, ЗУМОВЛЕНИМ ЗАПАЛЬНИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ ДОДАТКІВ МАТКИ

Харківська медична академія післядипломної освіти, Україна

juliaryzhenko240379@gmail.com

Проблема лікування хворих, які страждають на безпліддя трубно-перитонеального ґенезу не втрачає своєї актуальності, незважаючи на широкий арсенал медикаментозних засобів та істотний прогрес у застосуванні ендоскопічних методик адгезіолілізу і відновлення прохідності маткових труб, яку вдається відновити у 70–90%, а вагітність настає тільки у 25–30% оперованих жінок. Такі результати обумовлені утворенням в післяопераційний період спайок в малому тазу та реоклюзією маткових труб.

Метою експериментальних досліджень було вивчення ступеню впливу діатермічної (300–400 Гц) і радіохвильової (3,5 МГц) енергій та методи профілактики розвитку спайкового процесу у самок шурів лінії Вістар із використанням протиспайкового бар'єру похідного карбометилцелюлози та порівняння з загальноприйнятою методикою профілактики. Метою клінічного дослідження була розробка комплексу лікування та реабілітації генеративної функції у жінок з ТПБ із застосуванням радіохвильової енергії при лапароскопічному лікуванні, інтраопераційної профілактики спайкоутворення із застосуванням протиспайкового гелю похідного карбометилцелюлози та комплексу фізіотерапії у післяопераційний період.

Запропонована методика лікування та реабілітації жінок з ТПБ дозволила підвищити відсоток відновлення прохідності маткових труб, настання маткової вагітності, знизити ризик настання поза-маткової вагітності та реоклюзії маткових труб.

Ключові слова: трубно-перитонеальне безпліддя запального ґенезу, спайковий процес, радіохвильова енергія, протиспайковий бар'єр, реабілітація у післяопераційний період.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами і темами. Дана робота пов'язана з науково-дослідною роботою кафедри акушерства і гінекології № 2 ХМАПО «Оптимізація методик діагностики, ендоскопічної допомоги та реабілітації пацієнток з захворюваннями додатків матки», № державної реєстрації 0112U000974.

Актуальність теми. Важливою і соціально значимою проблемою в Україні є проблема безпліддя в шлюбі, від якого страждають більше 1 мільйона подружніх пар що впливає на рівень народжуваності та природний приріст населення. В структурі жіночого безпліддя основна роль належить трубно-перитонеальному безпліддю (ТПБ) та коливається в межах 30–75% [7]. При первинному безплідді частота ураження маткових труб складає 29,5–70%, при вторинному безплідді – 42–83% [1]. Основною причиною ТПБ вважаються перенесені запальні захворювання органів малого тазу, зумовлені різноманітними інфекціями, які призводять до повної або часткової непрохідності труб внаслідок незворотного пошкодження циліндричного епітелію маткових труб, облітерації стінок, інфільтрації, перегинів, обумовлених перитубарними та яєчниковими зрощеннями [4, 13]. Після одноразового епізоду сальпінгіту непрохідність маткових труб виникає в 11–13%, після дворазового – у 23–36%, при трьох і більше загостреннях – у 54–75% випадків [9]. У 27% хворих з ТПБ при лапароскопії виявляється спайковий процес II-III ступеня поширеності [2]. У 43% жінок, які перенесли запальні захворювання додатків матки відмічається повна непрохідність маткових труб, а в 49% випадків – часткова [10]. Зрощення, які виникають вже після первинного запального ураження маткових труб, порушують механізми захвату та транспорту яйцеклітини. Приймаючи до уваги статистичні дані ефективності хірургічного лікування ТПБ [11, 12] з використанням препаратів для профілактики спайкової хвороби [6] необхідне подальше дослідження та відбірковий підхід до застосування найбільш ефективних препаратів з антиадгезивними властивостями для покращення результатів профілактики спайкоутворення і реабілітації репродуктивної функції жінок.

Мета дослідження: метою наших експериментальних досліджень було вивчення ступеню впливу діатермічної (300–400 Гц) і радіохвильової (3,5 МГц) енергій та методи профілактики розвитку спайкового процесу після моделювання спайок, що

розвиваються при оперативному лікуванні на 7 добу у самок щурів лінії Вістар із використанням протиспайкового бар'єру похідного карбометилцелюлози та порівняння з загальноприйнятною методикою профілактики.

Метою клінічного дослідження була розробка комплексу лікування та реабілітації генеративної функції у жінок з ТПБ із застосуванням радіохвильової енергії при лапароскопічному лікуванні ТПБ, інтраопераційної профілактики протиспайкового гелю, похідним карбометилцелюлози та комплексу фізіотерапії у післяопераційний період.

Матеріали і методи експериментального дослідження. Для моделювання спайкового процесу, що розвивається при застосуванні радіохвильової та діатермічної енергії, вивчення ступеню ефективності профілактики спайкоутворення використовуючи загальноприйнятий метод та застосування методу з використанням протиспайкового бар'єру похідного карбометилцелюлози нами проведені експериментальні дослідження на щурах лінії Вістар, дотримуючись основних вітчизняних і світових норм «Правила проведення робіт з використанням експериментальних тварин» Наказ № 755 від 12.08.1977, GLP (1981), Конвенції Ради Європи про охорону хребетних тварин і наказу МОЗ України № 281 від 01.11.2000 р. [5].

При експериментальному дослідженні на органно-тканинному рівні вивчали глибину розрізу, ступінь термічного ураження, вираженість коагуляції, а також інтенсивність запалення і характер регенеративного процесу. Для цього використовували 4 імуногістохімічні маркери: цитокератин PAN за допомогою якого оцінювалася збереженість епітеліальної вистілки маткових труб; CD31, що демонструє збереженість ендотелію судин; гладком'язовий актин, призначений показати збереженість м'язового шару; колаген IV для виявлення рубцевої тканини й визначення її якості.

Для оцінки буферних здатностей протиспайкового гелю, похідного карбометилцелюлози, було проведено гістохімічне типування клітин сполучної тканини з підрахунком їх кількості в 1 мм² тканини спайок, а також це частково дозволило провести якісну характеристику сполучної тканини спайок, шляхом оцінки ступеню її зрілості (табл. 1).

Таблиця 1 – Вміст клітин фібропластичного ряду у спайках при використанні різних буферних середовищ

Тип впливу	Клітки сполучної тканини		
	незрілі фібробласти	зрілі фібробласти	фіброцити
Тальк + 0,9% фізіологічний розчин	148±5,8	227±9,0	97±7,4
Тальк + мезогель	96±2,5	75±3,8	51±3,9

Матеріали та методи клінічного дослідження. Клінічним матеріалом для проведення дослідження були дані обстеження, лікування та дані ка-тамнезу 96 хворих з ТПБ, зумовленим запальними захворюваннями додатків матки та 30 гінекологічно і соматично здорових невагітних жінок репродуктивного віку, взятих для контролю. Всі пацієнтки, які приймали участь в дослідженні, проходили лікування на клінічній базі кафедри акушерства та гінекології № 2 Харківської медичної академії післядипломної освіти в КЗОЗ «Харківському міському клінічному пологовому будинку № 2 ім. М. Х. Гельфєріха». У всіх жінок була отримана інформована згода на участь в дослідженні.

Для вирішення поставленої мети і завдань нами було обстежено 126 пацієнток. Всі 96 пацієнток з ТПБ запального ґенезу до оперативного лікування пройшли стандартне обстеження в амбулаторних умовах згідно до Наказу МОЗ України № 417 від 15.07.2011р. (клінічні, біохімічні аналізи, коагулограма, група крові, РВ, ВІЛ (за згодою), аналіз виділень із піхви, ІПСШ, кольпоскопія, ЕКГ, УЗД, доплер, МСГ, дослідження гормонального фону, дослідження сироватки крові на IL-1, IL-6, ТФР – β, фібронектин, консультація терапевта і ін.) [8]. 3 групи жінок з ТПБ були виключені пацієнтки з іншими формами безпліддя, загостренням запального процесу, з тяжкою екстрагенітальною патологією, а також було виключено чоловічий фактор безпліддя. Жінки були розділені на три групи: контрольна група – 30 гінекологічно і соматично здорових невагітних жінок репродуктивного віку;

1 – а клінічна група – 48 пацієнток з ТПБ запального ґенезу, яким проводилась загальноприйнята методика лікування і реабілітації, яка включала: лапароскопію із застосуванням діатермічної енергії, з промиванням черевної порожнини підігрітим до 37 °С 0,9% розчином хлориду натрію в об'ємі 200–300 мл, розчином дексаметазону 4 мг, створення штучного асцити розчином хлориду натрію 0,9% в об'ємі 200–300 мл; активний режим поведінки з першої доби післяопераційного періоду.

2-а клінічна група – 48 пацієнток з ТПБ запального ґенезу, яким проводилась розроблена нами програма лікування і реабілітації і включала в себе: лапароскопію із застосуванням радіохвильової енергії, інтраопераційного введення протиспайкового бар'єру похідного карбометилцелюлози, та розробленою програмою реабілітації. Надалі з другої доби жінкам 2-ої клінічної групи призначали протягом 9 днів ректально супозиторії – комбінація стрептокінази й стрептодорнази за схемою: 1–3 доба – по 1 свічці 3 рази на добу, 4–6 доба – по 1 свічці 2 рази на добу, 7–9 доба – по 1 свічці 1 раз на добу, крім того проводився комплекс

запропонованого нами фізіотерапевтичного лікування: ультразвук в імпульсному режимі на низ живота потужністю 0,5 Вт/см² тривалістю 10 хвилин, з наступним внутрішньоматковим електрофорезом ферменту гіалуронідази № 10 по дерматопарамібній методиці силою струму 10–15 мА протягом 20 хвилин, через день, починаючи з другої доби післяопераційного періоду. Процедури доповнювалися сеансами стимуляції маткових труб за методикою В. М. Стругацького (2005) протягом 20 днів по 5 хвилин з використанням апарата «Ендотон-01Б» (Болгарія) по піхво-крижовій методиці починаючи з шостої доби післяопераційного періоду.

Результати експериментального дослідження. В експериментальному дослідженні при вивченні 3 режимів потужності (15, 25, 40 Вт) радіохвильової енергії і її впливу на тканину маткового рогу у самок щурів лінії Вістар виявлено, що ушкодження тканин відбувається у зоні впливу лише до 0,1 см не викликаючи некрозу або втрати функціонально активного епітелію, навіть при максимальній потужності 40Вт. Використання діатермічної енергії потужністю 40 Вт веде до більш вираженої ушкоджуючої дії на тканини у зони, що відстоять від зони впливу на 0,1 см, де спостерігалася карбонізація ділянок серозної оболонки, некроз усієї товщі м'язових шарів стінки труби. Відступаючи 0,2–0,3 см від зони впливу за даними ІГХ досліджень у всіх випадках втрата функціонально активного епітелію в досліджуваній зоні.

При використанні в якості буферного середовища 0,9% розчину хлориду натрію спайковий процес був значно більш виражений. Спайки були більш щільними, містили значно більшу кількість колагену, що обумовлене перевагою функціонально активної популяції фібробластів, які його продукують. При використанні протиспайкового геля похідного карбометилцелюлози обсяг і щільність спайок, як на макро-, так і на мікроскопічному рівні, були значно більш низькими (незрілі фібробласти у 1,5 рази, зрілі фібробласти – у 3 рази, фіброцити майже у 2 рази нижче). При цьому відзначався менш виражений набряк, що позначалося на щільності клітинного складу спайок - кількість клітин фібропластичного ряду, приміром, було значне менше, чим у попередній групі. Крім того популяцією, що домінує, були незрілі, функціонально неактивні фібробласти, що в сукупності з адекватним неоангіогенезом зменшують набряк, роблять тканину спайок менш щільною. Залишків гелю не було виявлено.

Результати обстеження і лікування жінок з ТПБ.

Середній вік жінок 1-ої клінічної групи був $32,5 \pm 3,9$ роки, 2-ої клінічної групи – $32 \pm 4,8$ роки, у контрольній групі – $30,4 \pm 6,3$ роки. Всі жінки з

ТПБ звернулися зі скаргами на безпліддя. Первинним безпліддям до 5 років страждали 7 (14,6%) жінок, первинним безпліддям більше 5 років страждали 9 (18,7%), вторинним безпліддям до 5 років – 12 (25,0%), вторинним безпліддям більше 5 років страждали 20 (41,7%) пацієнток. Тобто, показник як первинного безпліддя тривалістю більше 5 років, так і вторинного безпліддя тривалістю більше 5 років визначено у 1,5 рази вище, ніж первинного безпліддя і вторинного тривалістю до 5 років. Всі жінки з ТПБ запального ґенезу мали в анамнезі запальні захворювання додатків матки – 96 (100%), із них тривалістю до 5 років – 24 (25%), а тривалістю більше 5 років – 72 (75%).

При клініко-лабораторному обстеженні 96 жінок з ТПБ запального ґенезу змін не було виявлено. Під час ультразвукового дослідження та при визначенні середніх розмірів матки та додатків вірогідних змін у жінок контрольної не виявлено. У жінок із ТПБ виявили ряд структурних змін у репродуктивних органах: у 18 (18,75%) гідросальпінкси з товщиною маткової труби не більше 5 мм, наявність фолікулярних кіст яєчників у 2 (2,1%) жінок. У більшості жінок з ТПБ – 27 (28,1%) – були виявлені ультразвукові ознаки спайкового процесу у вигляді гіперехогенних лінійних утворень та у 43 (44,8%) жінок у вигляді обмеження при зміщенні яєчників [3]. При доплерометрії відмічено зниження кровопостачання стінок маткових труб, індекс резистентності у маткових артеріях при цьому перевищував $0,62 \pm 0,06$ (при порівнянні в контрольній групі $0,46 \pm 0,02$) при $p < 0,05$.

З метою визначення стану порожнини матки й маткових труб усім 96 хворим з ТПБ виконана метросальпінгографія (МСГ) з використанням контрастних водорозчинних препаратів (тріомбаст – 76%) на 7–11 день менструального циклу, а також проведення порівняння ефективності МСГ дослідження з хромосальпінгографією (ХСГ) на початку лапароскопічної операції. Непрохідність обох (або єдиної) маткових труб виявлена при МСГ у 77 і 79,2% відповідно жінок 1-ої та 2-ої клінічних груп, а при ХСГ виявлена непрохідність у 62,5% і 64,6% відповідно. Також при лапароскопічному обстеженні у пацієнток 1-ої та 2-ої клінічних груп виявлені грубі перитубарні спайки, петелькоподібні перегиби маткових труб, підтягнутість кінцевих відділів маткових труб, часткове проникнення контрастної речовини в обмежені порожнини однієї (єдиної) з непрохідністю другої маткової труби, які їх деформували, і можливо, порушували їх транспортну функцію. Ці показники вказують на більшу діагностичну інформативність лапароскопії, ніж МСГ.

Показники, які ми використовували для оцінки наявності спайкового процесу у жінок контрольної

Таблиця 2 – Показники рівня фібрoneктину, ТФР-β, IL-1, IL-6 у жінок контрольної групи, 1-ої та 2-ої клінічних груп до операції

Показник	Контрольна група (n = 30)	1-а клінічна група (n = 48)	2-а клінічна група (n = 48)
		до операції	до операції
фібрoneктин, мкг/мл	324 ± 8,5	461,69 ± 7,76 p < 0,05	461,43 ± 7,66 p < 0,05
ТФР-β мкг/мл	9,45 ± 0,09	23,5 ± 2,42 p < 0,05	26,98 ± 2,2 p < 0,05
IL1b пг/мл	15,81 ± 2,08	44,35 ± 2,43 p < 0,05	50,88 ± 2,59 p < 0,05
IL6 пг/мл	19,67 ± 0,88	60,99 ± 3,29 p < 0,05	65,42 ± 3,43 p < 0,05

Примітка: p – вірогідність розходжень показників у порівнянні з контрольною групою.

групи, 1-ої та 2-ої клінічних груп до операції та надані в **таблиці 2**.

Як видно з даних **таблиці 2** рівень показників фібрoneктину, ТФР - β, IL-1, IL-6 в сироватці крові у жінок 1 – ої та 2 – ої клінічних груп до операції у порівнянні з показниками жінок контрольної групи був підвищений майже у 3 рази, що було статистично достовірно (p < 0,05).

Під час лапароскопічного втручання оцінювався ступінь СП згідно із класифікацією Американського суспільства фертильності (1988) [2]. У пацієнток 1-ої клінічної групи під час лапароскопії виявлено: СП I ст. – 17 (35,4%), II ст. – 10 (20,8%), III ст. – 7 (14,6%), IV ст. – 14 (29,2%). У пацієнток 2-ої клінічної групи при лапароскопії було виявлено: СП I ст. – 9 (18,75%), II ст. – 14 (29,1%), III ст. – 8 (16,6%), IV ст. – 17 (35,4%).

Всім 96 жінкам з ТПБ запального ґенезу проведено оперативне лікування, яке включало (**табл. 3**):

Середня крововтрата під час операції у жінок 2-ої клінічної групи складала 31,88 ± 17,09 мл, а в 1-ій клінічній групі – 42,29 ± 26,36 мл, що є вищою у 1,3 рази. У післяопераційному періоді середня тривалість антибактеріальної терапії у жінок 2-ої клінічної групи складала 4,08 ± 1,3 доби, необхідність в призначенні знеболюючих препаратів складала 1,25 ± 0,48 доби та тривалість післяопераційного ліжка дня складала 3,88 ± 1,09 доби (p < 0) у порівнянні з 1-ою клінічною групою у пацієнток 2-ої клінічної групи статистично достовірно знизилась тривалість антибактеріальної терапії, знизилась необхідність призначення знеболюючих препаратів та

тривалість післяопераційного ліжка дня, що на нашу думку є проявами і перевагами застосування радіохвильової енергії під час оперативного втручання.

Показники рівня фібрoneктину, ТФР-β, IL-1, IL-6 у жінок контрольної групи, 1 - ої та 2 – ої клінічних груп до та після операції, надані у **таблиці 4**.

Як видно з даних **таблиці 4**, показники до оперативного лікування були підвищені (p < 0,05) майже у 3 рази у жінок 1-ої та 2-ої клінічних груп у порівнянні з жінками контрольної групи. Після проведення оперативного лікування їх показники ТФР, IL-1, IL-6, фібрoneктину у порівнянні з передопераційними даними статистично достовірно (p < 0,05) знизився у 2 рази. Але все одно всі показники були декілька підвищеними (статистично достовірно) у порівнянні з їх показниками жінок контрольної групи, тобто здорових жінок. При порівнянні у жінок 1-ої та 2-ої клінічних груп виявлено більш значне зниження даних показників у жінок 2-ої клінічної групи.

Катамнез 31 пацієнтки 1-ої клінічної групи та 38 пацієнток 2-ої клінічних груп вивчався через 1 рік після закінчення реабілітаційної терапії. Критерієм ефективності лікування хворих з безпліддям були показники ультразвукового дослідження, доплерографії, МСГ, а також настання вагітності.

При порівнянні даних результатів МСГ через 3 місяці після операції та з даними ХСГ наприкінці операції виявлено: прохідність маткових труб, відновлена під час операції майже у всіх жінок 25 – 96,1% 2-ої клінічної групи залишилась прохідною, окрім 1 жінки, в той же час у жінок 1-ої клінічної групи прохідність залишилась тільки у 12 (38,7%) жінок.

Показники настання маткової й трубної вагітності у пацієнток 2-ої клінічної групи порівнювали з показниками фертильності 30 практично здорових жінок контрольної та 1-ої клінічної групи: вагітність настала у 18 (47,4%) пацієнток II клінічної групи, у т. ч. маткова у 15 жінок (39,5%), а трубна у 3 (7,9%) пацієнток із

Таблиця 3 – Види оперативного втручання під час лапароскопії

Показник	1-а клінічна група (n = 48)	2-а клінічна група (n = 48)
Сальпінголізис	12 (25%)	6 (12,5%)
Сальпінголізис, оваріолізис	14 (29,2%)	15 (31,2%)
Сальпінголізис, фімбріопластика обох або єдиної маткової труби	3 (6,3%)	8 (16,7%)
Сальпінголізис, оваріолізис з проведенням сальпінгостомії обох або однієї маткової труби	19 (39,6%)	19 (39,6%)
Всього	48 (100%)	48 (100%)

Таблиця 4 – Показники рівня фібронектину, ТФР- β , IL-1, IL-6 у жінок контрольної, 1-ої та 2-ої клінічних груп до і після операції на 7 добу

Показник	Контрольна група, (n = 30)	1-а клінічна група, (n = 48)		2 - а клінічна група (n = 48)	
		до операції	після операції	до операції	після операції
фібронектин, мкг/мл	324 $\pm$ 8,5	461,69 $\pm$ 7,76 p < 0,05	427,3 $\pm$ 18,8 p < 0,05, p1 < 0,05	461,43 $\pm$ 7,66 p < 0,05	397,9 $\pm$ 22,4 p < 0,05, p1 < 0,05
ТФР- β , мкг/мл	9,45 $\pm$ 0,09	23,5 $\pm$ 2,42 p < 0,05	19,04 $\pm$ 1,92 p < 0,05, p1 < 0,05	26,98 $\pm$ 2,2 p < 0,05	17 $\pm$ 1,56 p < 0,05, p1 < 0,05
IL1b пг/мл	15,81 $\pm$ 2,08	44,35 $\pm$ 2,43 p < 0,05	27,14 $\pm$ 3,96 p < 0,05, p1 < 0,05	50,88 $\pm$ 2,59 p < 0,05	21,38 $\pm$ 3,91 p > 0,05, p1 < 0,05
IL6, пг/мл	19,67 $\pm$ 0,88	60,99 $\pm$ 3,29 p < 0,05	38,47 $\pm$ 5,67 p < 0,05, p1 < 0,05	65,42 $\pm$ 3,43 p < 0,05	31,29 $\pm$ 4,71 p < 0,05, p1 < 0,05

38 жінок, взятих нами для подальшого лікування. За даними літератури частота настання вагітності після реконструктивно – пластичних операцій, виконаних навіть лапароскопічним доступом, не перевищує 21–28%. При порівнянні показників у жінок 1-ої клінічної групи та 2-ої клінічної групи – настання вагітності у пацієнток 2-ої клінічної групи було в 1,6 разів вище, ніж у пацієнток 1-ої клінічної групи, а також у жінок 1-ої клінічної групи зниження настання позаматкової вагітності в 1,6 разів, а також залишилися відновними маткові труби в 2,5 рази вище у пацієнток 2-ої клінічної групи, ніж у жінок 1-ої клінічної групи, що підтверджено даними МСГ через 3 місяці після операції.

Висновки. Застосування запропонованого методу оперативного лікування з використанням радіохвильової енергії, інтраопераційної профілактики спайкоутворення з використанням протиспайкового гелю похідного карбометилцелюлози та комплексу ранньої поетапної реабілітації привело до

зниження маркерів СП (фібронектину, IL-1b, IL-6, ТФР- β) у майже 2 рази, зниження післяопераційного ліжка/дня у 1,3 рази, зниження необхідності тривалості знеболюючих та антибактеріальних препаратів у ранньому післяопераційному періоді майже у 1,5 рази, підвищило відсоток відновлення прохідності МТ, знизило ризик настання позаматкової вагітності у 1,6 рази та підвищило відсоток настання маткової вагітності у 1,6 рази у порівнянні із застосуванням загальноприйнятих методів лапароскопічного лікування та профілактики спайкового процесу не дивлячись на те, що жінки 2-ої клінічної групи мали СП III – IV ст., та клінічні прояви спайкового процесу були більш виражені.

Перспективи подальших досліджень. В подальшому планується використовувати запропоновану методику лікування і реабілітації у жінок з трубно – перитонеальною формою безпліддя в поєднанні з синдромом дисплазії сполучної тканини.

References

1. Adamyan AV, Kozachenko AB, Kondratovich LM. Spaechnyy protsess v bryushnoy polosti: istoriya izucheniya, klassifikatsiya, patogenez: (obzor literatury). *Problemy reproduktivnoy meditsiny*. 2013; 6: 7-13. [Russian].
2. Gasparov AS, Dubinskaya ED. *Tazovye peritonealnye spayki: etiologiya, patogenez, diagnostika, profilaktika*. Moskva: MIA, 2013. 168 s. [Russian].
3. Dubinskaya ED, Gasparov AS, Khachatryan AN, i dr. Diagnosticheskie vozmozhnosti ekhograficheskogo issledovaniya v opredelenii rasprostranennosti spaechnogo protsessa v malom tazu. *Vrach*. 2012; 1: 84-7. [Russian].
4. Dubossarskaya ZM, Grek LP. Rol pro- i protivovospalitelnykh tsitokinov v vozniknovenii sindroma khronicheskoy tазovoy boli u patsientok s vospalitelnyimi protsessami organov malogo tазa. *Reproduktivnoye zdorove. Vostochnaya Evropa*. 2016; 3: 322-30. [Russian].
5. Zagalni etichni printsipi eksperimentiv na tvarinakh. *Pershiy natsionalniy kongres z bioetiki*. 2003; 1: 142-5. [Ukrainian].
6. Manannikova TN, Popov AA, Kolesnik NA. i dr. Ispolzovanie protivospaechnykh sredstv pri trubno-peritonealnom faktore besplodiya. *Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa*. 2012; 4: 66-70. [Russian].
7. Nikitin OD, Zhabitska LA. Diagnostika bezpliddya v suchasnikh umovakh: (trubno-peritonealniy faktor). *Zdorove zhenshchiny*. 2011; 3: 234-7. [Ukrainian].
8. Pro organizatsiyu ambulatornoy akushersko-ginekologichnoy dopomogi v Ukrayini: *Nakaz MOZ Ukrayini № 417 vid 15.07.2011 r.* [Ukrainian].
9. Yuzko AM. Zhenskoe besplodie trubnogo proiskhozhdeniya: (obzor literatury). *Zdorove zhenshchiny*. 2017; 2: 126-31. [Russian].

10. International federation of Fertility Society. Global Standards of infertility Care. Standart 9. Tubal Surgery. Recommendations for Practice [digital]. 2016. Available from: https://ifrs-reproduction.org/resource/resmgr/Police_Statements/Standart_9_TubalsurgeryJuly_.pdf (last access:05.12.16).
11. Koninckx PhR, Gomel V, Ussia A, Adamyan L Role of the peritoneal cavity in the prevention of postoperative adhesions, pain and fatigue. *Fertility and Sterility*. 2016; 106 (5): 998-1010. PMID: 27523299. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2016.08.012.
12. Lundorff Per, Brölmann Hans, Koninckx Philippe Robert, Mara Michal, Wattiez Arnaud, Wallwiener Markus, Trew Geoffrey, Crowe Alison M, De Wilde Rudy Leon. Predicting formation of adhesions after gynaecological surgery: development of a risk score. *Arch Gynecol Obstet*. 2015; 292 (4): 931–8. PMID: 2560753. doi: 10.1007/s00404-015-3804-0.
13. Refaat B, Ashshi AM, Batwa SA, Ahmad J, Idris S, Kutbi SY, Malibary FA, Kamfar FF. The prevalence of Chlamydia trachomatis and Mycoplasma genitalium tubal infections and their effects on the expression of IL-6 and leukaemia inhibitory factor in Fallopian tubes with and without an ectopic pregnancy. *Innate Immunity*. 2016; 22 (7): 534-45. PMID: 27511901. DOI: 10.1177/1753425916662326.

УДК 618.177 – 06:618.11/.12-002]-089.8-072.1-036.82

ОПТИМИЗАЦИЯ МЕТОДИКИ ЛЕЧЕНИЯ И РЕАБИЛИТАЦИИ БОЛЬНЫХ С БЕСПЛОДИЕМ, ОБУСЛОВЛЕННЫМ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ПРИДАТКОВ МАТКИ

Рыженко Ю. В., Козуб Н. И.

Резюме. Проблема лечения больных, страдающих бесплодием трубно-перитонеального генеза не теряет своей актуальности, несмотря на широкий арсенал медикаментозных средств и существенный прогресс в применении эндоскопических методик адгезиолизиса и восстановления проходимости маточных труб, которую удается восстановить в 70–90%, а беременность наступает только у 25–30% оперированных женщин. Такие результаты обусловлены образованием в послеоперационный период спаек в малом тазу и реоклюзии маточных труб.

Целью экспериментальных исследований было изучение степени влияния диатермической (300–400 Гц) и радиоволновой (3,5 МГц) энергий и методы профилактики развития спаечного процесса у самок крыс линии Вистар с использованием противоспаечного барьера производного карбометилцелюлозы и сравнение с общепринятой методикой профилактики.

Целью клинического исследования была разработка комплекса лечения и реабилитации генеративной функции у женщин с ТПБ с применением радиоволновой энергии при лапароскопическом лечении, интраоперационной профилактики спайкообразования с применением противоспаечного геля производного карбометилцелюлозы и комплекса физиотерапии в послеоперационный период.

Материалы и методы: экспериментальное исследование проводилось на 50 самках крыс линии Вистар, клиническое исследование проводилось у 96 женщин с ТПБ воспалительного генеза, которым проведено лапароскопическое лечение и реабилитация в послеоперационный период.

Результаты экспериментального исследования позволили выявить, что повреждения ткани при применении радиоволновой энергии на ткани маточных рогов у самок крыс линии Вистар происходит от зоны воздействия только до 0,1 см не вызывая некроза или потери функционально активного эпителия, даже при максимальной мощности 40 Вт, а применение противоспаечного геля снижает объем и плотность спаек как на макро-, так и на микроскопическом уровне.

Результаты предложенного нами клинического исследования позволили снизить среднюю кровопотерю во время операции, продолжительность послеоперационного койко-дня, необходимость в назначении обезболивающих и антибактериальных препаратов.

Выводы: предложенная методика лечения и реабилитации женщин с ТПБ позволила повысить процент восстановления проходимости маточных труб, наступления маточной беременности, снизить риск наступления внематочной беременности и реоклюзии маточных труб.

Ключевые слова: трубно-перитонеальное бесплодие воспалительного генеза, спаечный процесс, радиоволновая энергия, противоспаечный барьер, реабилитация в послеоперационный период.

UDC 618.177 – 06:618.11/.12-002]-089.8-072.1-036.82

Optimization of the Treatment and Rehabilitation Methods of Patients with Infertility caused by Inflammatory Uterus Diseases

Ryzhenko Yu. V., Kozub M. I.

Abstract. The problem of treatment of patients suffering from infertility of tubal-peritoneal genesis does not lose its importance. Despite the wide arsenal of medicines and significant progress in the application of

endoscopic techniques of adhesion and restoration of patency of the fallopian tubes, which can be restored at 70–90%, and pregnancy only occurs in 25–30% of operated women. Such results are caused by formation in the postoperative period of adhesions in the small pelvis and reocclusion of the fallopian tubes.

The purpose of experimental research was to study the degree of influence of diathermic (300–400 Hz) and radiowave (3.5 MHz) energies and methods of preventing the development of the adhesion process in rat Wistar females using an anti-spark barrier derivative of carbomethylcellulose and comparison with the generally accepted prophylaxis.

The purpose of the clinical study was to develop a complex of treatment and rehabilitation of the generative function in women with tubal-peritoneal infertility (TPI) using radiowaves energy in laparoscopic treatment, intra-operative prevention of adhesion with the use of antispasmodic gel of derivative carbomethylcellulose and a complex of physiotherapy in the postoperative period.

Materials and methods: an experimental study was conducted on 50 Wistar female rats. A clinical study was performed on 96 women with TPI of inflammatory genesis, who carried out laparoscopic treatment and rehabilitation in the postoperative period.

The results of the experimental study revealed that damage to tissue in the application of radiowaves energy on the tissues of uterine horns in female rats of the Wistar line occurs from the zone of influence only to 0.1 cm without causing necrosis or loss of functionally active epithelium, even with a maximum power of 40 W, and when the use of anti-spark gel reduces the volume and density of adhesions both on the macro and on the microscopic level.

The results of the proposed clinical study allowed to reduce the average blood loss during the operation, the duration of the postoperative bed days, the need for the appointment of analgesic and antibacterial drugs.

Conclusions: the proposed method of treatment and rehabilitation of women with TPB has allowed increasing the restoration percentage of uterine tubes patency, the onset of uterine pregnancy, reducing the risk of an ectopic pregnancy and reocclusion of the fallopian tubes.

Keywords: tubal-peritoneal infertility of inflammatory genesis, adhesion process, radiowave energy, anti-spark barrier, rehabilitation in the postoperative period.

Стаття надійшла 07.11.2017 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs03.01.190

УДК 616-053.3-056.2-06:613.81-055.26

Ріга О. О.¹, Коновалова Н. М.²

ФІЗИЧНИЙ РОЗВИТОК ДІТЕЙ РАНЬОГО ВІКУ, НАРОДЖЕНИХ ВІД МАТЕРІВ, ЯКІ ВЖИВАЮТЬ АЛКОГОЛЬ

¹Харківський національний медичний університет, Україна

²КЗОЗ «Харківський обласний спеціалізований будинок дитини № 1», Україна

yeletskayaelena@gmail.com

Вивчали фізичний розвиток (масу тіла, зріст, окружність голови) у 85 дітей, народжених від матерів, які вживають алкоголь при народженні та у віці 24 місяців. Всіх дітей було розподілено на групи в залежності від фенотипу пренатальної дії алкоголю: вроджені дефекти, пов'язані з алкоголем; фетоалкогольний синдром; частковий фетоалкогольний синдром.

Визначено, що у новонароджених дітей при пренатальній дії алкоголю спостерігається найчастіше затримка маси тіла, особливо у дітей з вродженими дефектами, пов'язаними з алкоголем (66,6%) та фетоалкогольним синдромом (71,4%). Затримки довжини тіла при народженні не спостерігалося у дітей з частковим фетоалкогольним синдромом. Індекс цефалізації залежить від гестаційного віку дитини. Упродовж раннього дитинства третина дітей, які мали значну затримку маси тіла, росту та окружності голови при народженні, відновлюють їх.

Ключові слова: діти раннього віку, розлади фетоалкогольного спектру.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дана робота є фрагментом НДР «Медико-біологічна адаптація дітей із соматичною патологією в сучасних умовах», № державної реєстрації 0111U001400.

Вступ. Відомо, що алкоголь є тератогеном незворотної дії на центральну нервову систему (ЦНС) [16]. Клінічні та патоморфологічні дослідження у людей та тварин стосовно впливу пренатального алкоголю демонструють структурні і функціональні зміни головного мозку та той факт, що алкоголь може викликати шкідливі ефекти на всіх стадіях вагітності [9, 10, 14]. Значний вплив алкоголю протягом першого триместру пов'язаний з розвитком у плода структурних аномалій, включаючи аномалії головного мозку; вживання алкоголю в другому триместрі підвищує ризик спонтанного абортів; а в третьому триместрі переважно впливає на вагу, довжину і зростання мозку [15]. Доведено, що нер-

вові поведінкові ефекти можуть виникати навіть за відсутності лицевих або структурних аномалій головного мозку [7, 12, 13].

На тепер у англomовних виданнях широко використовують термін «розлади фетоалкогольного спектру» – термін, який застосовується для опису фізичних, психічних, поведінкових та когнітивних ефектів, які можуть виникнути у осіб з впливом пренатального алкоголю [5, 6]. Розлади фетоалкогольного спектру не є діагностичним терміном, але включає групу специфічних захворювань з легкими та тяжкими фенотипами [11]: алкогольний синдром плода (ФАС), частковий фетоалкогольний синдром (ЧФАС), неврологічний розлад внаслідок пренатального алкоголю, нейро-поведінкові розлади, пов'язані з експозицією пренатального алкоголю, вроджені дефекти, пов'язані з алкоголем (ВДПА) [3, 4, 8].

Мета дослідження – дослідити затримку фізичного розвитку дітей раннього віку, народжених від матерів, які вживають алкоголь.

Об'єкт і методи дослідження. В КЗОЗ «Харківський обласний спеціалізований будинок дитини № 1» проводили спостереження за розвитком 85 дітей, народжених від матерів, які вживали алкоголь, упродовж раннього віку. В залежності від морфологічних проявів пренатальної дії алкоголю дітей розподілено на групи: I група – 24 дитини з ВДПА; II група – 28 дітей з ФАС; III група – 33 дитини з ЧФАС. Фізичний розвиток дітей вивчали за допомогою вимірювання маси тіла (кг), довжини тіла та росту (см), окружності голови (см) при народженні та у віці 24 місяців. Окремо для кожної дитини залежно від її статі визначалась відповідність росту центильному та сигмальному розподілу, а данні, одержані під час вимірювання, порівнювали з даними центильного розподілу їх відповідно до вікових періодів згідно антропометричних даних (ВООЗ, шкал Fenton, Наказів МОЗ України № 149, № 254). Для оцінювання антропометричних показників у передчасно народжених дітей використовували методику корегування віку [2]. Для оцінки

ступеня дозрівання ЦНС у дітей, народжених від матерів, які вживають алкоголь, визначали індекс цефалізації (ІЦ) за формулою [1]:

$$\text{ІЦ} = \frac{\text{Окружність голови (см)} \times 100}{\text{Маса тіла (г)}}.$$

Для порівняння вибірових часток, використовували метод кутового перетворення з оцінкою F-критерія. Для порівняння двох незалежних вибірок використовували непараметричний U-критерій Манна-Уїтні (MW) за допомогою пакета програм STATISTICA 7.0. Різницю параметрів вважали статистично значущою при $p < 0,05$.

Дослідження проведене відповідно до основних біоетичних норм Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення науково-медичних досліджень із поправками (2000, з поправками 2008), Універсальної декларації з біоетики та прав людини (1997), Конвенції Ради Європи з прав людини та біомедицини (1997). Письмова інформована згода була отримана у батьків кожного учасника дослідження.

Результати досліджень та їх обговорення.

Гестаційний вік при народженні розподілився таким чином: понад повних 37 тижнів – 38 (44,7%); 34–37 тижнів – 24 (28,2%); 32– <34 тижнів – 10 (11,7%); 28–<32 тижнів – 9 (10,5%); 22–<28 тижнів – 4 (4,7%) дітей. Розподіл передчасного народження по групах спостереження був: I група – 18 (75,0%); II група – 17 (60,75%); III група – 12 (36,4%) ($p_{I,II} = 0,4218$; $p_{I,III} = 0,0108$; $p_{II,III} = 0,0704$). Отже, найчастіше передчасно народжувалися діти, які мали ВДПА.

Першим кроком аналізу пренатальної дії алкоголю на плід було визначення фізичного розвитку при народженні дітей в залежності від його фенотипічних проявів (табл. 1).

У віх групах дітей при народженні найчастіше затримка внутрішньоутробного розвитку відбувала-

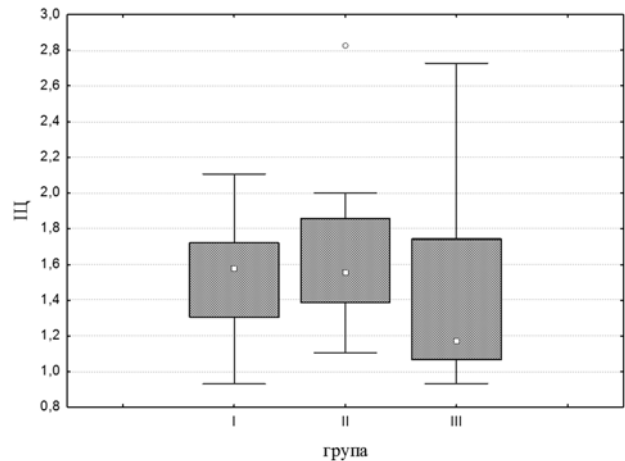


Рис. Розподіл індексу цефалізації у дітей, народжених від матерів, які вживають алкоголь (при народженні)

ся за масою тіла. Варто зазначити, що найменша частота внутрішньоутробної затримки маси та довжини тіла спостерігалася у дітей з ЧФАС. У дітей з ВДПА та ФАС частота затримка окружності голови була вищою, ніж у дітей з ЧФАС. Частота затримки маси тіла, довжини тіла та окружності голови не відрізнялася у дітей з ФАС та у дітей з ВДПА при народженні.

Другим кроком аналізу було визначення дозрівання мозку шляхом визначення ІЦ (рис.).

Статистично значуще ІЦ відрізнявся у дітей з ЧФАС завдяки варіації й найменшим значенням медіани показника (MW test, $p_{I,II} = 0,533$; $p_{I,III} = 0,0939$; $p_{II,III} = 0,0249$). Зменшення медіанного значення ІЦ можна пояснити меншою частотою передчасного народження в цій групі дітей, оскільки ІЦ зменшується по мірі збільшення гестаційного віку і становить значення у доношених дітей 0,9–1,35.

Третім, останнім, кроком аналізу було вивчення затримки фізичного розвитку у віці 24 місяців (табл. 2).

Таблиця 1 – Частота затримки маси тіла, росту та окружності голови при народженні у дітей в залежності від фенотипічної форми пренатальної дії алкоголю, абс., (%)

Менше -2 σ/ (3 центиля)	Група			p
	I група, n = 24	II група, n = 28	III група, n = 33	
Маса тіла	16 (66,6)	20 (71,4)	8 (24,2)	$p_{I,II} = 0,8259$ $p_{I,III} = 0,0028$ $p_{II,III} = 0,0046$
Довжина тіла	10 (41,6)	16 (57,1)	0 (±3)	$p_{I,II} = 0,6329$ $p_{I,III} = 0,0013$ $p_{II,III} = 0,0003$
Окружність голови	13 (54,1)	13 (46,4)	6 (18,2)	$p_{I,II} = 0,5677$ $p_{I,III} = 0,0061$ $p_{II,III} = 0,0216$

Таблиця 2 – Частота затримки маси тіла, росту та окружності голови у дітей у віці 24-х місяців в залежності від фенотипічної форми пренатальної дії алкоголю, абс., (%)

менше -2 σ/ (3 центиля)	Група			p
	I група, n = 24	II група, n = 28	III група, n = 33	
Маса тіла	8 (33,3)	8 (28,5)	2 (6,0)	$p_{I,II} = 0,7568$ $p_{I,III} = 0,0103$ $p_{II,III} = 0,0192$
Зріст	9 (37,5)	8 (28,5)	4 (12,1)	$p_{I,II} = 0,5426$ $p_{I,III} = 0,0250$ $p_{II,III} = 0,1022$
Окружність голови	7 (29,1)	3 (10,4)	2 (6,0)	$p_{I,II} = 0,0864$ $p_{I,III} = 0,0220$ $p_{II,III} = 0,5646$

Отже, упродовж двох років життя серед дітей з ВДПА та затримкою розвитку менше 2 σ або 3 центиля наздогнали масу 8 (50,0%), зріст – 1 (10,0%), окружність голови – 6 (46,1%) від аналогічних показників при народженні. Серед дітей з ФАС протягом двох років життя наздогнали масу тіла – 12 (60,0%), зріст – 8 (50,0%), окружність голови – 10 (76,9%) дітей. Серед дітей з ЧФАС до віку 24 місяці наздогнали масу тіла 6 (75,0%), окружність голови – 8 (76,9%). А дітей з затримкою росту упродовж перших двох років життя з ЧФАС збільшилося. Взагалі у дітей з ЧФАС спостерігалася найменша частота затримки маси тіла у порівнянні з дітьми з ФАС та ВДПА, та менша частота затримки окружності голови й довжини тіла у порівнянні з ВДПА.

Отримані дані свідчать, що ранній вік дитини супроводжується високими процесами нейропластичності головного мозку. Але для визначення функціональних здібностей необхідним є моніторинг оцінювання когнітивного та інших доменів розвитку дітей раннього віку, народжених від матерів, які вживали алкоголь.

Висновки

1. У новонароджених дітей при пренатальній дії алкоголю спостерігається найчастіше затримка маси тіла, особливо у дітей з вродженими дефектами, пов'язаними з алкоголем (66,6%) та фетоалкогольним синдромом (71,4%) у порівнянні з затримкою росту та окружності голови.
2. У дітей з частковим фетоалкогольним синдромом при народженні затримки довжини тіла не спостерігалось.
3. Показник дозрівання головного мозку, а саме, індекс цефалізації, мав варіабельність у дітей з частковим фетоалкогольним синдромом та залежить від гестаційного віку дитини.
4. Упродовж раннього дитинства біля третини дітей, які мали значну затримку маси тіла, росту та окружності голови відновлюють їх.

Перспективи подальших досліджень. В подальшому передбачається вивчення основних доменів розвитку дітей раннього віку, народжених від матерів, які вживають алкоголь: когнітивного, мови та розуміння, моторного, соціо-емоційного, адаптативного.

References

1. Palchik AB, Fedorova LA, Ponyatishin AE. *Nevrologiya nedonoshennykh detey*. M: Medpressinform, 2010. 352 s. [Russian].
2. Age Terminology During the Perinatal Period. *Pediatrics*. 2004; 114 (5): 1362-4. PMID: 15520122. DOI: 10.1542/peds.2004-1915.
3. American Academy of Pediatrics Fetal Alcohol Spectrum Disorders Toolkit. Available from: <http://www.aap.org/en-us/advocacy-and-policy/aap-health-initiatives/fetal-alcohol-spectrum-disorders-toolkit/Pages/Common-Definitions.aspx> (Accessed on November 27, 2017).
4. American Psychiatric Association. Neurobehavioral disorder associated with prenatal alcohol exposure. In: *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, Fifth Edition (DSM-5). Arlington: VA, 2013. 798 p.
5. Bertrand J, Floyd LL, Weber MK, Fetal Alcohol Syndrome Prevention Team, Division of Birth Defects and Developmental Disabilities, National Center on Birth Defects and Developmental Disabilities, Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Guidelines for identifying and referring persons with fetal alcohol syndrome. *MMWR Recomm Rep*. 2005 Oct 28; 54 (RR-11): 1-14. PMID: 16251866.
6. British Medical Association. Alcohol and pregnancy: Preventing and managing fetal alcohol spectrum disorders. Available from: <http://www.bma.org.uk/working-for-change/improving-and-protecting-health/alcohol/alcohol-and-pregnancy> (Accessed on November 25, 2017).
7. Chiodo LM, da Costa DE, Hannigan JH, Covington CY, Sokol RJ, Janisse J, Greenwald M, Ager J, Delaney-Black V. The impact of maternal age on the effects of prenatal alcohol exposure on attention. *Alcohol Clin Exp Res*. 2010; 34 (10): 1813-21. PMID: PMC4451224. doi: 10.1111/j.1530-0277.2010.01269.x.
8. Cook JL, Green CR, Lilley CM, Anderson SM, Baldwin ME, Chudley AE, Conry JL, LeBlanc N, et al. Fetal alcohol spectrum disorder: a guideline for diagnosis across the lifespan. *CMAJ*. 2016 Feb 16; 188 (3): 191-7. PMID: 26668194. PMID: PMC4754181. doi: 10.1503/cmaj.141593.
9. Feldman HS, Jones KL, Lindsay S, Slymen D, Klonoff-Cohen H, Kao K, Rao S, Chambers C. Prenatal alcohol exposure patterns and alcohol-related birth defects and growth deficiencies: a prospective study. *Alcohol Clin Exp Res*. 2012 Apr; 36 (4): 670-6. PMID: 22250768. doi: 10.1111/j.1530-0277.2011.01664.x.
10. Heller M, Burd L. Review of ethanol dispersion, distribution, and elimination from the fetal compartment. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2014 Apr; 100 (4): 277-83. PMID: 24616297. doi: 10.1002/bdra.23232.
11. Hoyme HE, Kalberg WO, Elliott AJ, Blankenship J, Buckley D, Marais AS, Manning MA, Robinson LK, et al. Updated Clinical Guidelines for Diagnosing Fetal Alcohol Spectrum Disorders. *Pediatrics*. 2016 Aug; 138 (2). pii: e20154256. PMID: 27464676. PMID: PMC4960726. doi: 10.1542/peds.2015-4256.
12. Keen CL, Uriu-Adams JY, Skalny A, Grabeklis A, Grabeklis S, Green K, Yevtushok L, Wertelecki WW, Chambers CD. The plausibility of maternal nutritional status being a contributing factor to the risk for fetal alcohol spectrum disorders: the potential influence of zinc status as an example. *Biofactors*. 2010 Mar-Apr; 36 (2): 125-35. PMID: 20333752. PMID: PMC2927848. doi: 10.1002/biof.89.
13. Lewis SJ, Zuccolo L, Davey Smith G, Macleod J, Rodriguez S, Draper ES, Barrow M, Alati R, Sayal K, Ring S, Golding J, Gray R. Fetal alcohol exposure and IQ at age 8: evidence from a population-based birth-cohort study. *PLoS One*. 2012; 7 (11): e49407. PMID: PMC3498109. doi: 10.1371/journal.pone.0049407.

14. Muggli E, Matthews H, Penington A, Claes P, O'Leary C, Forster D, Donath S, Anderson PJ, Lewis Sh, Nagle C, et al. Association Between Prenatal Alcohol Exposure and Craniofacial Shape of Children at 12 Months of Age. *JAMA Pediatr.* 2017; 171: 771. doi:10.1001/jamapediatrics.2017.0778.
15. O'Leary CM, Nassar N, Kurinczuk JJ, de Klerk N, Geelhoed E, Elliott EJ, Bower C. Prenatal alcohol exposure and risk of birth defects. *Pediatrics.* 2010 Oct; 126 (4): e843-50. PMID: 20876169. doi: 10.1542/peds.2010-0256.
16. Riley EP, Infante MA, Warren KR. Fetal alcohol spectrum disorders: an overview. *Neuropsychol Rev.* 2011 Jun; 21 (2): 73-80. PMID: 21499711. PMCID: PMC3779274. doi: 10.1007/s11065-011-9166-x.

УДК 616-053.3-056.2-06:613.81-055.26

ФИЗИЧЕСКОЕ РАЗВИТИЕ ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА, РОДИВШИХСЯ ОТ МАТЕРЕЙ, УПОТРЕБЛЯЮЩИХ АЛКОГОЛЬ

Рига Е. А., Коновалова Н. М.

Резюме. Изучали физическое развитие (массу тела, рост, окружность головы) у 85 детей, рожденных от матерей, употребляющих алкоголь при рождении и в возрасте 24 месяцев. Все дети были разделены на группы в зависимости от фенотипа пренатального действия алкоголя: врожденные дефекты, связанные с алкоголем; фетоалкогольный синдром; частичный фетоалкогольный синдром. Определено, что у новорожденных детей при пренатальной действии алкоголя наблюдается чаще всего задержка массы тела, особенно у детей с врожденными дефектами, связанными с алкоголем (66,6%) и фетоалкогольным синдромом (71,4%). Задержки длины тела при рождении не наблюдалось у детей с частичным фетоалкогольным синдромом. Индекс цефализации зависит от гестационного возраста ребенка. В течение раннего детства треть детей, которые имели значительную задержку массы тела, роста и окружности головы при рождении, восстанавливают их.

Ключевые слова: дети раннего возраста, расстройства фетоалкогольного спектра.

UDC 616-053.3-056.2-06:613.81-055.26

Physical Development of Young Children Born by Alcohol Drinking Mothers

Riga O. O, Konovalova N. M.

Abstract. The article deals with studying physical development (body weight, height, head circumference) in 85 children born by mothers drinking alcohol at birth and up to the age of 24 months. All children were divided into groups depending on the phenotype of prenatal alcohol activity: alcohol-related birth defects; fetal alcohol syndrome; partial fetal alcohol syndrome.

Gestational age at birth was distributed as follows: over the full 37 weeks – 38 (44.7%); 34-37 weeks – 24 (28.2%); 32- <34 weeks – 10 (11.7%); 28- <32 weeks – 9 (10.5%); 22- <28 weeks – 4 (4.7%) children. Distribution of premature birth by observation groups was: I group – 18 (75.0%); Group II – 17 (60.75%); the third group – 12 (36.4%) (pl, II = 0.4218; pl, III = 0.0108; plI, III = 0.0704). Thus, most often prematurely born children had alcohol-related birth defects.

The first step in the analysis of the prenatal effect of alcohol on the fetus was the determination of physical development at birth of children, depending on its phenotypic manifestations. In the groups of children at birth, the most frequent delay in intrauterine development occurred in body weight. It should be noted that the lowest incidence of intrauterine weight and body length was observed in children with Partial Fetal Alcohol Syndrome. In children with Alcohol-related birth defects (66.6%) and Alcoholic Fetal Syndrome (71.4%), the frequency of head circumference was higher than that of children with Partial Fetal Alcohol Syndrome. The frequency of delay in body weight, body length and head circumference did not differ between children with Alcoholic Fetal Syndrome and children with Alcohol-related birth defects at birth.

It was also determined that in newborns, the prevalence of alcohol in the prenatal period is the most frequent delay in body weight, especially in children with Alcohol-related birth defects and fetal alcohol syndrome. Delay of body length at birth was not observed in children with partial fetal alcohol syndrome. The cephalic index depends on the gestational age of the child. During the early childhood, a third of children who had a significant delay in body weight, height and head circumference at birth, restore them.

We can draw the following conclusions. Newborns with prenatal alcohol are the most frequently observed body mass impairment, especially in children with congenital defects associated with alcohol (66.6%) and fetal alcohol syndrome (71.4%) compared with growth retardation and head circumference. In children with partial fetal alcohol syndrome at birth, delayed body length was not observed. The index of maturation of the brain, namely the index of cephalitis, had variability in children with partial fetal alcohol syndrome and depends on the gestational age of the child. During the early childhood, about a third of children who had a significant delay in body weight, height and head circumference restored them.

Prospects for further research are to study the development of young children born by mothers drinking alcohol: cognitive, language and understanding, motor, socio-emotional, adaptive.

Keywords: young children, fetal alcohol spectrum disorder.

Стаття надійшла 30.11.2017 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs03.01.194

УДК 612.12-009.72:616-071

Циганенко І. В, Овчаренко Л. К.

ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІЧНОЇ КАРТИНИ МІКРОВАСКУЛЯРНОЇ СТЕНОКАРДІЇ, СТЕНОКАРДІЇ ПРИ ПАТОЛОГІЧНО ЗВИТИХ СУДИНАХ ТА СТЕНОКАРДІЇ ПРИНЦМЕТАЛА

Вищий державний навчальний заклад України
«Українська медична стоматологічна академія», Полтава, Україна

kmn.irina@gmail.com

У роботі розглянуті специфічні особливості клінічної картини стабільної стенокардії напруги, стенокардії Принцметала, стабільної стенокардії при ангіографічно інтактних судинах та при патологічно звитих, які були визначенні шляхом спостереження за чотирма групами по 15 чоловік з кожним захворюванням, відповідно.

Дослідження проводилися на базі Полтавського клінічного кардіологічного диспансеру протягом трьох років. Результати виявилися такими: при стабільній стенокардії напруги для всіх пацієнтів спільним було те, що провокуючим фактором є фізичне навантаження, у біохімічному аналізі крові гіперхолестеринемія за рахунок холестерину та ліпопротеїдів низької щільності, велоергометрична проба виявилася позитивною і при проведенні коронарної ангіографії є стенози артерій більше ніж 50%.

При мікрovasкулярній стенокардії – напади бувають у будь-який час незалежно від фізичного навантаження чи психоемоційного перенапруження, при проведенні коронарної ангіографії жодних патологічних змін у артеріях не виявлено. При стенокардії Принцметала – характерна циркадність ангінозних нападів частіше у ранкові часи, навіть під час сну та наявність відповідних змін на електрокардіограмі під час самого нападу: підняття сегмента RS-T вище ізоелектричної лінії, поява патологічного Q-зубця, збільшенні зубця R, розширенні QRS-комплексу. При патологічно звитих судинах, підтверджених ангіографічно, напади стенокардії інтенсивні і тривалі, прийом нітратів поступово і повільно зменшує інтенсивність болю. В усіх представників групи також була артеріальна гіпертензія, яка і є етіологічним чинником формування патологічної звитості артерій.

Ключові слова: стабільна стенокардія напруги, стабільна стенокардія напруги при ангіографічно інтактних судинах, коронарний синдром X, мікрovasкулярна стенокардія, стенокардія Принцметала, ангіоспастична стенокардія, спонтанна сте-

нокардія, варіантна стенокардія, стенокардія при патологічно звитих судинах.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дана робота є фрагментом НДР «Роль запалення в патогенезі коронарних і некоронарних захворювань серця та розробка методів патогенетичної терапії», № державної реєстрації 0107U004808.

Вступ. За результатами моніторингу загальної захворюваності хвороби системи кровообігу в усьому світі займають провідні місця. В Україні теж спостерігається значний внесок серцево-судинних захворювань у формування показника тягаря хвороб (DALY): у чоловіків – на 27%, у жінок – на 33%. З 1991 року простежується тенденція до зростання захворюваності на хвороби системи кровообігу – за весь період вона збільшилася удвічі, а її поширеність – утричі. У структурі захворюваності дорослого населення на серцево-судинні захворювання лідирують гіпертонічна хвороба – 41%, ішемічна хвороба серця – 28%, цереброваскулярні хвороби – 16%, у структурі їх поширеності 46%, 34% та 12% відповідно. Особливо тривожний той факт, що хвороби системи кровообігу лідирують у структурі первинної інвалідності дорослого населення у нашій країні та його смертності. Протягом зазначеного періоду, рівень смертності дорослого населення від хвороб системи кровообігу в Україні зріс удвічі. За даними щорічної доповіді про стан здоров'я населення, санітарно-епідемічну ситуацію та результати діяльності системи охорони здоров'я України за 2016 рік у структурі поширеності хвороб серед всього населення України у 2016 році розподіл рейтингових місць, як і в попередні роки, залишається незмінним: перше місце займають хвороби системи кровообігу (30,67%) [1].

Добре відомо, що в кардіології найпоширенішим захворюванням серед дорослого населення є ішемічна хвороба серця, при якій хворих турбують напади стискаючого за грудинного болю, які

зменшуються при прийомі нітратів. Незважаючи на досягнуті в останні десятиліття успіхи в профілактиці і лікуванні ішемічної хвороби серця, вона як і раніше являє собою одну з актуальних проблем. Стабільна стенокардія напруги залишається класичним варіантом [3], але відсоток стабільної стенокардії напруги з ангіографічно інтактними судинами (коронарний синдром Х, мікрovasкулярна стенокардія) [7] та стенокардії Принцметала (ангіоспастична, спонтанна, варіантна), а також при патологічно звитих судинах, поступово зростає, що спонукає до проведення пошуку оптимальних методів діагностики та лікування таких пацієнтів, оскільки класична програма ведення хворих у таких випадках не завжди є достатньо ефективною.

Мета роботи: визначити ключові відмінності та особливості при стабільній стенокардії напруги, стенокардії Принцметала, стабільній стенокардії напруги при ангіографічно інтактних судинах та при патологічно звитих, для своєчасної діагностики вказаних захворювань.

Матеріали та методи дослідження. На базі Полтавського клінічного кардіологічного диспансеру було відібрано 60 пацієнтів різної статі віком від 54 до 67 років, з яких сформували чотири групи по 15 чоловік: перша – зі стабільною стенокардією напруги, друга – з мікрovasкулярною стенокардією, третя – з стенокардією Принцметала, четверта – з стенокардією при патологічно звитих судинах (просвіт не звужений по всій довжині, але кути між наявними згинами по відношенню до осі пролягання судини становили менше 90°, довжина судин

перевищувала проекцію від точки виходу до кінця) [2, 5, 6]. Всім хворим було запропоновано заповнити анкету, в якій були включені такі пункти: тривалість та перебіг захворювання, тривалість та характер нападів стенокардії, провокуючі фактори, способи та засоби купірування, супутні захворювання, спадковість, шкідливі звички. Проведено такі обстеження: біохімічний аналіз крові з визначенням ліпідного спектру (холестерин, ліпіди високої та низької щільності (ЛПВЩ, ЛПНЩ), тригліцериди), коагулограма, ехокардіоскопія, холтеровський моніторинг електрокардіограми, велоергометричний тест, коронарна ангіографія. Спостереження за вказаними групами осіб проводилися протягом 3 років.

Усі досліді проводили у відповідності до Конвенції Ради Європи «Про захист прав людини і людської гідності в зв'язку з застосуванням досягнень біології та медицини: Конвенція про права людини та біомедицину (ETS № 164)» від 04.04.1997 р., і Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації (2008 р.). Кожен пацієнт підписував інформовану згоду на участь у дослідженні.

Результати дослідження та їх обговорення.

У першій групі (пацієнти зі стабільною стенокардією напруги), як і очікувалося, хворіють декілька років з поступовим прогресуванням клінічних проявів, провокуючим фактором є різного ступеня фізичне навантаження відповідно до функціонального класу, у біохімічному аналізі крові дисліпідемія за рахунок підвищеного вмісту холестерину та ліпопротеїдів низької щільності, велоергометричний

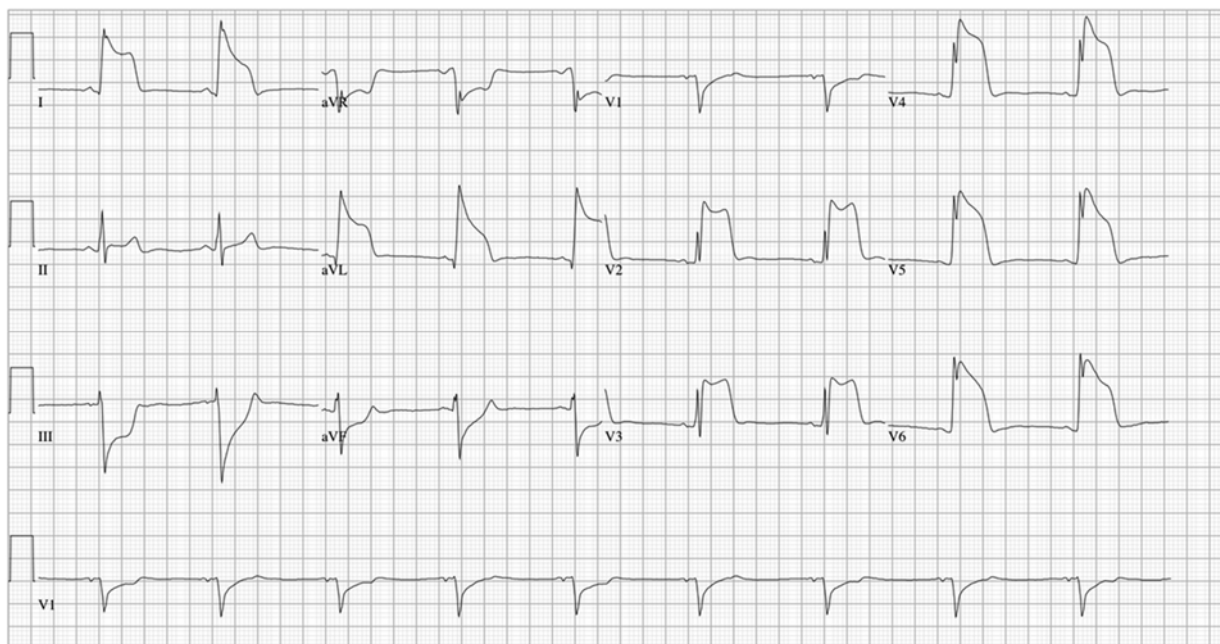


Рис. 1. Електрокардіограма при стенокардії Принцметала

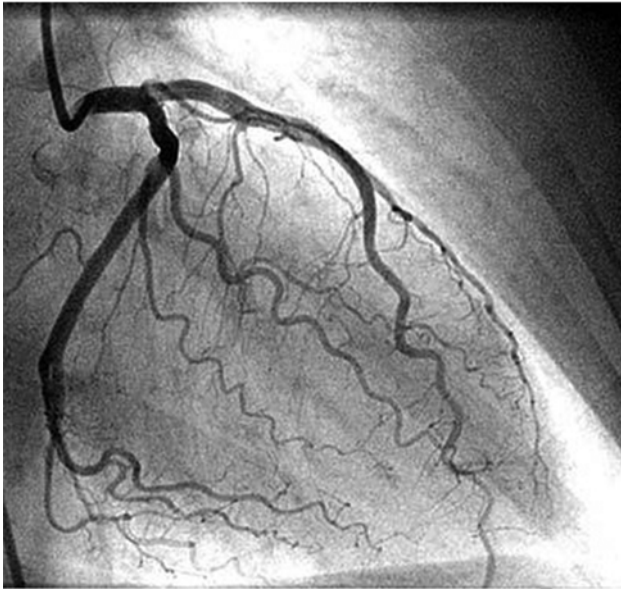


Рис. 2. Патологічно звиті коронарні судини

тест позитивний, за результатами коронарної ангіографії виявлено більше ніж 50% різного ступеня стенози.

У групі з коронарним синдромом Х напади стенокардії виникають теж протягом декількох років, не залежать від фізичного навантаження і часу доби, у ліпідному спектрі корові підвищений рівень загального холестерину за рахунок ліпідів низької щільності та тригліцеридів виявлено у 11 пацієнтів, у 4 – змін не виявлено, велоергометричний тест негативний у 15 чоловік, при проведенні коронарної ангіографії судини без патологічних змін.

При варіантній стенокардії напади трапляються у ранкові години. Це пояснюється тим, що гіпервентиляція, яка виникає під час сну, і зумовлює розвиток спазму вінцевих артерій. У біохімічному аналізі дисліпідемія за рахунок підвищення холестерину, ліпопротеїдів низької щільності та тригліцеридів, при проведенні коронарної ангіографії виявлені звуження судин менше 50%, при холтеровському моніторингу в момент нападу реєструвалися такі варіанти (рис. 1):

- підняття сегмента RS-T вище ізоелектричної лінії;
- поява патологічного Q-зубця;
- збільшенні зубця R;
- розширенні QRS-комплексу.

У четвертій групі (при звитих коронарних судинах) (рис. 2) напади за грудного болю не залежать від часу доби, фізичних навантажень чи психоемоційного перенапруження, але вони інтенсивні і тривалі, прийом нітратів короткої дії дуже повільно зменшує інтенсивність болю. Ліпідний спектр не відповідає нормі у 9 пацієнтів, проте при коронар-

ній ангіографії виявлено, що просвіт артерій не звужений по всій довжині, але кути між наявними згинами по відношенню до осі пролягання судини становили менше 90°, довжина судин перевищувала проекцію від точки виходу до кінця. Всі представники групи мали супутнє захворювання – артеріальну гіпертензію 2–3 ступеня, яка у поєднанні зі старінням на сьогоднішній день є одним із етіологічних факторів розвитку деструктивних змін у еластичних волокнах судинної стінки, які представлені у всіх її шарах. Внутрішній – ендотелій, утворений пластом плоских полігональної форми, витягнутих у довжину клітин з нерівними хвилястими краями, які лежать на базальній мембрані. Підендотеліальний шар утворений пухкою неоформленою сполучною тканиною, в якій знаходяться тонкі еластичні й колагенові волокна. На межі внутрішньої та середньої оболонок лежить внутрішня еластична мембрана. Середня оболонка складається з двох компонентів: гладеньких м'язових клітин та еластичних волокон, співвідношення яких становить приблизно 1:1. У цій оболонці міститься невелика кількість фібробластів та колагенових волокон. Зовнішня оболонка складається з пухкої волокнистої сполучної тканини, яка містить пучки гладеньких міоцитів, еластичних і колагенових волокон [4].

Висновки та перспективи подальших досліджень. В результаті проведених досліджень встановлено, що при стабільній стенокардії напруги для всіх пацієнтів спільним було те, що провокуючим фактором є фізичне навантаження, у біохімічному аналізі крові гіперхолестеринемія за рахунок холестерину та ліпопротеїдів низької щільності, велоергометрична проба виявлялася позитивною і при проведенні коронарної ангіографії є стенози артерій більше ніж 50%. При мікрovasкулярній стенокардії – напади бувають у будь-який час незалежно від фізичного навантаження чи психоемоційного перенапруження, при проведенні коронарної ангіографії жодних патологічних змін у артеріях не виявлено. При стенокардії Принцметала – характерна циркадність ангінозних нападів частіше у ранкові часи, навіть під час сну та наявність відповідних змін на електрокардіограмі під час самого нападу: підняття сегмента RS-T вище ізоелектричної лінії, поява патологічного Q-зубця, збільшенні зубця R, розширенні QRS-комплексу. При патологічно звитих суднах, підтверджених ангіографічно, напади стенокардії інтенсивні і тривалі, прийом нітратів поступово і повільно зменшує інтенсивність болю. В усіх представників групи також була артеріальна гіпертензія, яка і є етіологічним чинником формування патологічної звитості артерій.

Дана проблема лишається актуальною в теперішній час, та потребує подальшого дослідження.

References

1. *Shchorichna dopovid pro stan zdorov'ya naselennya, sanitarno-epidemichnu situatsiyu ta rezultati diyalnosti sistemi okhoroni zdorov'ya Ukraini*. 2016 rik. MOZ Ukraini, DU «UISD MOZ Ukraini». Kyiv, 2017. 36 s. [Ukrainian].
2. Chumakova HA, Podkovyrkin VA. Klinicheskoe znachenie patolohicheskoy izvitosti koronarnykh arteriy. *Serdtshe*. 2010; 9 (52): 1724-28. [Russian].
3. Fadeev PA. *Ctenokardiya*. M: OOO Izdatelstvo «Mir i obrazovanie»: OOO «Izdatelstvo. Oniks», 2012. 192 s. [Russian].
4. *Histolohiya z osnovami histolohichnoi tekhniki*. Pidruchnik. Za redaktsiyeyu VP Pishaka. Kiyiv: KONDOR, 2008. s. 194-5. [Ukrainian].
5. Zegers ES, Meursing BTJ, Zegers EB, Ophuis Oude AJM. Coronary tortuosity: a long and winding road. *Neth Heart J*. 2007; 15: 191--5. PMID: PMC1877966.
6. Groves SS, Jain AC, Warden BE, Gharib W, Beto RJ 2nd. Severe coronary tortuosity and the relationship to significant coronary artery disease. *W V Med J*. 2009; 105 (4): 14--7. PMID: 19585899.
7. Chierchia S.L., Fragasso G. Angina with normal coronary arteries: diagnosis, pathophysiology and treatment. *Eur Heart J*. 1996; 17 (suppl. G): 14--9. PMID: 8960450. https://doi.org/10.1093/eurheartj/17.suppl_G.14.

УДК 612.12-009.72:616-071

**ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОЙ КАРТИНЫ
МИКРОВАСКУЛЯРНОЙ СТЕНОКАРДИИ, СТЕНОКАРДИИ
ПРИ ПАТОЛОГИЧЕСКИ ИЗВИТЫХ СОСУДАХ
И СТЕНОКАРДИИ ПРИНЦМЕТАЛА**

Цыганенко И. В., Овчаренко Л. К.

Резюме. В работе рассмотрены специфические особенности клинической картины стабильной стенокардии напряжения, стенокардии Принцметала, стабильной стенокардии при ангиографически интактных сосудах и при патологически извитых, которые были определены путем наблюдения за четырьмя группами по 15 человек, с каждым заболеванием соответственно.

Исследования проводились на базе Полтавского клинического кардиологического диспансера. Результаты оказались следующими: при стабильной стенокардии напряжения для всех пациентов общим было то, что провоцирующим фактором является физическая нагрузка, в биохимическом анализе крови гиперхолестеринемия за счет холестерина и липопротеидов низкой плотности, велоэргометрического проба оказалась положительной, и при проведении коронарной ангиографии имеют место стенозы артерий более 50%.

При микроваскулярной стенокардии – приступы бывают в любое время, независимо от физической нагрузки или психоэмоционального перенапряжения, при проведении коронарной ангиографии никаких патологических изменений в артериях не выявлено. При стенокардии Принцметала – характерна циркадность ангинозных приступов, чаще в утренние часы, даже во время сна и наличие соответствующих изменений на ЭКГ во время самого приступа: поднятие сегмента RS-T выше изоэлектрической линии, появление патологического Q-зубца, увеличение зубца R, расширение QRS- комплекса. При патологически извитых сосудах, подтвержденных ангиографически, приступы стенокардии интенсивные и длительные, применение нитратов постепенно и медленно уменьшает интенсивность боли. У всех представителей группы также была артериальная гипертензия, которая и являлась этиологическим фактором формирования патологической извитости артерий.

Ключевые слова: стабильная стенокардия напряжения, стабильная стенокардия напряжения при ангиографически интактных сосудах, коронарный синдром X, микроваскулярная стенокардия, стенокардия Принцметала, ангиоспастическая стенокардия, спонтанная стенокардия, вариантная стенокардия, стенокардия при патологически извитых сосудах.

UDC 612.12-009.72: 616-071

**Peculiarities of the Clinical Picture of Microvascular Angina,
Angina Pectoris in Pathologically Entangled Vessels and Prinzmetal Angina**

Tsiganenko I. V., Ovcharenko L. K.

Abstract. Despite the success achieved in recent decades in the prevention and treatment of coronary heart disease, it still represents one of the pressing issues. Stable stress angina remains a classic option, but the percentage of stable angina pectoris with angiographically intact vessels (coronary syndrome X, microvascular angina pectoris) and angina pectoris (angiospastic, spontaneous, variant), as well as in pathologically

entangled vessels, gradually increases leading to a search optimal methods for diagnosing and treating such patients. The classic program for treating patients in such cases is not always sufficiently effective.

The purpose of the study is to research specific features of the clinical picture of microvascular angina, angina pectoris with pathologically entangled vessels and Prinzmetal angina.

Materials and methods. The research was conducted on the basis of the Poltava clinical cardiology hospital. We studied 60 patients of different sex aged from 54 to 67 years old. Taking into account the above said we formed four groups: the first one had patients with stable angina pectoris, the second – with microvascular angina, the third – with Prinzmetal angina, the fourth group included patients with angina pectoris in pathologically entangled vessels (the clearance is not narrowed along the entire length, but the angles between the existing bends relative to the axis of the vessel were less than 90°, the length of the vessels exceeded the projection from the exit point to the end). All patients were asked to complete a questionnaire including the following items: duration and course of the disease, duration and nature of angina attacks, provocative factors, methods and means of relief, concomitant diseases, heredity, and bad habits. We also performed the following examinations: biochemical blood test with the definition of the lipid spectrum (cholesterol, high and low density lipids, HDL, LDL), triglycerides), coagulogram, echocardiography, Holter monitoring of the electrocardiogram, veloergometric test, coronary angiography.

Results and discussion. The results were as follows: with stable angina of stress for all patients, it was common that physical activity was a provoking factor, in the biochemical analysis of blood hypercholesterolemia due to cholesterol and low density lipoprotein, the bicycle ergometric test was positive and during coronary angiography there were stenoses of arteries more than 50%. At microvascular angina – the attacks occur at any time regardless of physical activity or psycho-emotional strain, during conduction of coronary angiography, no pathological changes in the arteries were detected. In the angina pectoris, the characteristic circadian syndrome of angina attacks is more common in the morning, even during sleep and the presence of appropriate changes in the electrocardiogram during the attack itself: the RS-T segment is higher than the isoelectric line, the appearance of the pathological Q-tooth, the increase of the R wave, the expansion of the QRS- the complex. For pathologically entangled vessels, it was confirmed angiographically. All the representatives of the group had arterial hypertension, which is an etiological factor in their formation.

Keywords: stable angina pectoris, stable angina pectoris with angioedema, coronary syndrome X, microvascular angina, pectoris angina, Prinzmetal angina, spontaneous angina pectoris, variant angina pectoris, angina pectoris in pathologically entangled vessels.

Стаття надійшла 28.11.2017 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs03.01.199
УДК 616.216.1:616-073.756.8.001.8

Шкорботун Я. В.

РЕНТГЕНОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ МУКОПЕРІОСТУ АЛЬВЕОЛЯРНОЇ БУХТИ ВЕРХНЬОЩЕЛЕПНОГО СИНУСУ, ЯК ФАКТОР РИЗИКУ РОЗВИТКУ ІНТРАОПЕРАЦІЙНИХ УСКЛАДНЕНЬ ПРИ СУБАНТРАЛЬНІЙ АУГМЕНТАЦІЇ КІСТКИ

Державна наукова установа «Науково-практичний центр профілактичної
та клінічної медицини» Державного управління справами, Київ, Україна

Національна медична академія післядипломної освіти
імені П. Л. Шупика, Київ, Україна

lorkiev@ukr.net

Патологія навколоносових синусів – один із можливих факторів ризику розвитку ускладнень при дентальній імплантації. Частота розривів мукоперіосту, одного із найбільш частих ускладнень субантразної аугментації кістки сягає 35%.

Мета роботи полягала у вивченні взаємозв'язків між станом мукоперіосту верхньощелепного синусу та ризиком інтраопераційних ускладнень після синусліфтингу.

Обстежено 119 пацієнтів, яким було виконано субантразну аугментацію кістки та 40 практично здорових осіб. Вивчено частоту виявлення рентгенологічних ознак змін мукоперіосту (потовщення слизової оболонки та наявності кіст верхньощелепного синусу) у осіб, яким синусліфтинг виконувався із застосуванням ущільнюючої мембрани та без неї, а також у практично здорових осіб.

В результаті проведених досліджень встановлено, що у випадках, коли під час синусліфтингу виникла необхідність застосування періостукріплюючих технологій, зміни мукоперіосту (потовщення його або кісти) альвеолярної бухти верхньощелепного синусу в ділянці адентії виявлялись достовірно частіше (у 93,1%).

Гіперпластичні зміни мукоперіосту та кісти верхньощелепного синусу, збільшують ризик розривів мембрани Шнайдера при синусліфтингу.

При плануванні хірургічних втручань на верхньощелепному синусі, кожного пацієнта слід розцінювати, як потенційного кандидата для виконання дентальної імплантації і уникати зайвого травмування мукоперіосту в ділянці альвеолярної бухти.

Ключові слова: верхньощелепний синус, синусліфтинг, субантразна аугментація кістки, ускладнення, перфорація мембрани Шнайдера, кіста верхньощелепного синусу, гіперплазія мукоперіосту.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дана робота є частиною комплексних науково-дослідних тем «Удосконалення малоінвазивних методів хірургічного лікування окремих захворювань судин, внутрішніх та репродуктивних органів, черевної стінки, носоглотки, щитоподібної та прищитоподібних залоз і суглобів, зокрема із використанням імплантатів на основі нанобіосенсорних технологій» (№ держ. реєстрації 0114U002120), та «Удосконалення методів діагностики та лікування пацієнтів з окремими запальними та онкологічними захворюваннями вуха, носа та горла» (№ держ. реєстрації 0117U006094).

Вступ. Значне поширення методик відновлення зубного ряду із використанням імплантаційних технологій зумовлене їх високою ефективністю та надійністю. У значної частки пацієнтів перед виконанням дентальної імплантації проводиться втручання, направлене на «нарощування» кістки верхньої щелепи шляхом введення остеогенного матеріалу під періост в ділянці альвеолярної бухти верхньощелепного синусу [1]. Одним із ускладнень, що зустрічаються при цьому втручанні, є розрив (перфорація) мукоперіосту в проекції планованого синусліфтингу. За даними літератури, частота явних розривів мукоперіосту альвеолярної бухти (мембрани Шнайдера), які виявляються хірургом під час втручання і супроводжуються їх закриттям складає від 11 до 22% [2, 3]. За даними інших авторів, загальна частота розривів з врахуванням прихованих – сягає 35% [4]. На даний час є немало публікацій про взаємозв'язок розвитку післяопераційних ускладнень синусліфтингу з наявністю патології верхньощелепного синусу [5, 6, 7, 8]. Разом з тим, робіт щодо кореляції передопераційного рентгенологічного стану мукоперіосту альвеолярної бухти з розвитком ускладнень під час синусліфтингу, виконаного з врахуванням інтраопераційної

візуальної оцінки періосту хірургом, в доступній літературі ми не знайшли.

Мета роботи. Визначити вплив змін мукоперіосту верхньощелепного синусу в ділянці альвеолярної бухти на розвиток інтраопераційних ускладнень під час субантральної аугментації кістки верхньої щелепи на основі ретроспективного аналізу даних конусно-променевої комп'ютерної томографії.

Матеріали та методи дослідження. Для вивчення взаємозв'язку між наявністю патологічних змін верхньощелепного синусу з ризиком виникнення розривів мукоперіосту під час аугментації кістки, проведено ретроспективний аналіз даних передопераційної конусно-променевої комп'ютерної томографії (КПКТ) верхньої щелепи у 119 пацієнтів, яким було проведено синусліфтинг. У всіх випадках субантральної аугментації кістки виконувалась за «відкритою» методикою.

Розподіл пацієнтів на групи здійснювався в залежності від використання під час синусліфтингу для укріплення мукоперіосту верхньої щелепи біологічних ущільнюючих мембран. В основну групу включено 83 хворих, в яких при аугментації кістки виникла необхідність у використанні ущільнюючої мембрани, а контрольну групу склали 36 пацієнтів, у котрих показань для її застосування не було. Рішення про необхідність періостукріплюючих технологій приймав хірург-стоматолог безпосередньо під час виконання втручання на основі тактильного відчуття та візуальної оцінки стану мукоперіосту після його відшарування. Ущільнююча мембрана застосовувалась при виявленні ознак недостатньої розмежовуючої здатності відшарованої мембрани Шнайдера (порушення цілісності муко періосту, недостатня його щільність та наявність атрофічних або дистрофічних змін періосту в ділянці синусліфтингу та ін.). Серед пацієнтів основної групи явна перфорація мембрани Шнайдера виявлена у 31 хворого, у групі контролю – таких пацієнтів не було.

У 82 (68,9%) хворих втручання було виконано з одного боку, а у 37 (31,1%) випадках синусліфтинг був здійснений з двох сторін, тому кількість проаналізованих нами випадків склала 156 синусів (109 – основна група та 47- контрольна).

Крім того була сформована група порівняння із практично здорових пацієнтів, у яких томографія виконувалась за іншими показами, не з приводу патології зубів чи навколоносових синусів – 40 обстежень (80 синусів).

Середній вік пацієнтів основної групи склав $48,4 \pm 8,3$ років, контрольної – $45,9 \pm 9,2$, а у групі порівняння – $46,3 \pm 7,4$ роки ($p > 0,05$).

Групи репрезентабельні за статтю: жінок в основній групі було 50,6%, контрольній – 52,8%, а

серед практично здорових осіб – 50%, відповідно чоловіків 49,4%, 47,2% та 50%.

Рентгенологічне дослідження хворих проводилось за допомогою конусно-променевого комп'ютерного томографа i-CAT Gendex CB-500 із застосуванням програми для візуалізації DICOM зображень RadiAnt DICOM Viewer.

При аналізі даних КПКТ верхньої щелепи враховувалась повнота відображення синусів (візуалізація ділянки остіомеатального комплексу (ОМК), локалізація та поширеність дефекту зубного ряду (плановане місце синусліфтингу), наявність патологічних змін слизової оболонки (товщина та межі потовщення мукоперіосту, патологічні утворення, їх форма та щільність), наявність ознак ексудату в порожнині синуса (рівень рідини, інтенсивність затемнення, пухирці газу), гіперінтенсивні включення в синусі (сторонні тіла, міцетомат). При візуалізації ОМК визначались ознаки анатомічної «вужкості» співусть верхньощелепного синуса та наявність факторів, що можуть звужувати його просвіт і порушувати дренаж та аерацію синусів (бульозні середні носові раковини, латеропозиція гачкоподібного відростка, зміщення перегородки носа, поліпи, набряк слизової оболонки в ділянці співустья).

Усі досліді проводили у відповідності до Конвенції Ради Європи «Про захист прав людини і людської гідності в зв'язку з застосуванням досягнень біології та медицини: Конвенція про права людини та біомедицину (ETS № 164)» від 04.04.1997 р., і Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації (2008 р.). Кожен пацієнт підписував інформовану згоду на участь у дослідженні.

При статистичній обробці даних використовували пакет «Statistica» застосовувався критерій Уїлсона критерій χ^2 для оцінки якісних показників та t-критерій Стюдента – для кількісних.

Результати дослідження та їх обговорення.

При ретроспективному аналізі даних КПКТ обстежених пацієнтів, нами виявлено різні комбінації адентії. У всіх осіб основної та контрольної груп були наявні дефекти зубного ряду, в той час, як у групі порівняння у 31,25% випадків зуби верхньої щелепи були збережені повністю. Однобічну адентію верхньої щелепи в пацієнтів основної групи виявлено у 29 (34,9%) хворих, у пацієнтів контрольної групи – у 11 (30,6%), а серед практично здорових осіб – у 35 (43,75%). У всіх інших обстежених пацієнтів виявлялись дефекти зубного ряду верхньої щелепи з обох сторін.

Виявленні нами варіанти адентії у пацієнтів за даними КПКТ перед виконанням синусліфтингу представлені в **табл.**

Наведені в **таблиці** дані свідчать, що усереднені показники дефіциту зубів у осіб основної групи

Таблиця – Особливості зубного ряду верхньої щелепи у пацієнтів перед виконанням синусліфтингу

Група	Кількість відсутніх зубів								Середня величина адентії
	один зуб		два зуба		три зуба		чотири і більше		
	абс	% (95% ДІ)	абс	% (95% ДІ)	абс	% (95% ДІ)	абс	% (95% ДІ)	M ± m
Основна (n = 109)	25	22,9 (15,7; 32,2)	19	17,4 (11,1; 26,1)	34	31,2 (22,9; 40,9)	31	28,5 (20,4; 38,0)	2,7 ± 1,3*
Контрольна (n = 47)	11	23,4 (12,8; 38,4)	9	19,1 (9,7; 33,7)	15	31,9 (19,5; 47,3)	13	25,6 (16,1; 42,9)	2,5 ± 1,2*
Група порівняння (n = 80)	13	16,3 (9,3; 26,6)	11	13,8 (7,4; 23,7)	12	15,0 (8,3; 25,1)	9	11,3 (5,6; 20,8)	1,7 ± 1,1*

Примітки: * $P_{1-2} > 0,05$; $P_{1-3} > 0,05$; $P_{2-3} > 0,05$; ДІ – довірчий інтервал.

та групи контролю практично не відрізнялись, в той час, як у пацієнтів з групи порівняння він був значно меншим і складав $1,7 \pm 1,1$. Частіше інших зустрічались дефекти трьох та більше зубів: у хворих основної групи – 59,7%, у групі контролю – 57,5% – у осіб групи порівняння переважала адентія одного зуба (16,3%).

Локалізація та поширеність адентії є важливим чинником у виборі методики протезування зубів, особливо при дентальній імплантації з субантральною аугментацією кістки.

Частота виявлення дефіциту окремих зубів верхньої щелепи у обстежених нами пацієнтів представлена на рис. 1.

Із рис. 1 видно, що поширеність дефектів зубного ряду верхньої щелепи у пацієнтів основної та контрольної груп практично не відрізнялась і частіше виявлялась адентія 5, 6, 7 та 8 зубів. За частотою варіантів поєднання адентій в практично здорових осіб подібна тенденція теж спостерігалась, разом з тим частота адентії першого моляра у хворих основної та контрольної груп була достовірно вищою ($P < 0,05$) ніж у осіб групи порівняння.

Проведений аналіз адентії окремих зубів показав, що найбільш імовірною ділянкою виконання субантральної аугментації кістки при дентальній імплантації є альвеолярна бухта від 2-го премоляра до 2-го моляра. Виявлена нами частота дефіциту

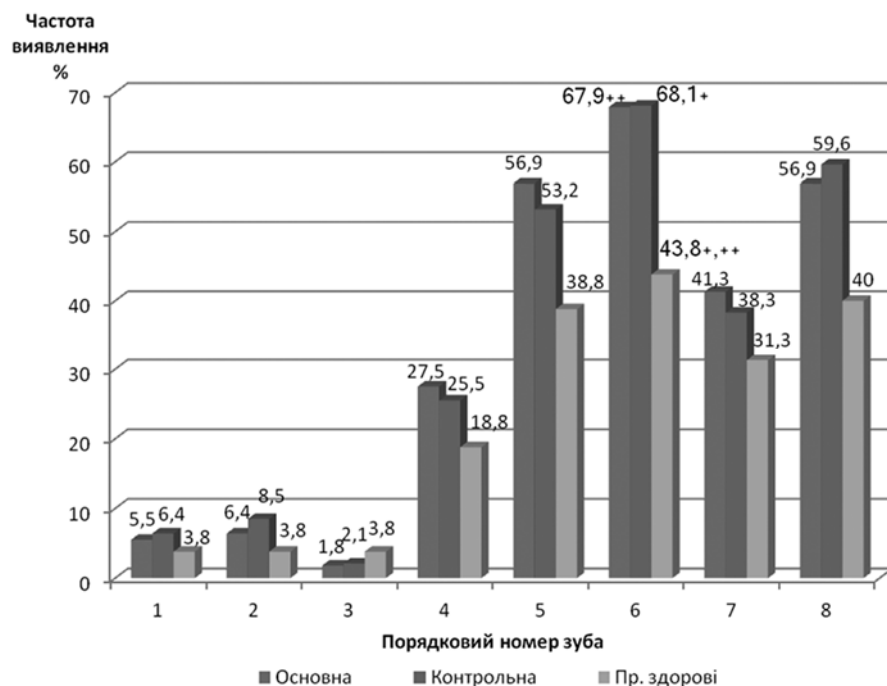


Рис. 1. Частота адентії окремих зубів верхньої щелепи у пацієнтів перед виконанням синусліфтингу

Примітки: * – $P_{o-n} < 0,05$; ** – $P_{к-n} < 0,05$.

окремих зубів у вищевказаній ділянці складає від 38,3% до 68,1%. Отримані показники збігаються з опублікованими даними щодо прогнозованої локалізації імплантів та розміщення остеопластичних мас після синусліфтингу [9].

При вивченні рентгенологічних особливостей мукоперіосту верхньощелепного синусу у пацієнтів перед синусліфтингом установлено, що його зміни виявлялись у $93,6 \pm 6,8\%$ осіб основної групи, та у $12,8 \pm 7,5\%$ обстежених з групи контролю ($p < 0,05$). Вони були представлені у більшості випадків потовщенням слизової оболонки, рідше – кістами.

Із 109 синусів пацієнтів основної групи потовщення мукоперіосту визначалось у $77,1 \pm 9,8\%$ випадків, у пацієнтів контрольної групи – $10,6 \pm 6,6\%$ ($p < 0,05$) у практично здорових осіб – $11,3 \pm 5,7\%$ ($p < 0,05$). Зазначені зміни слизової оболонки переважно були обмеженими і локалізувались у ділянці альвеолярної бухти. Зміни слизової оболонки, які поширювались за межі альвеолярної бухти, відмічались лише у 4 (3,7%) осіб основної групи, а в групі контролю таких випадків не спостерігалось. Потовщення мукоперіосту у верхніх відділах верхньощелепного синуса при відсутності змін з боку альвеолярної бухти були виявлені лише у 3-х випадках – по 1 пацієнту в кожній групі.

Таким чином, в результаті проведених досліджень нами виявлена достовірно вища частота гіперплазії мукоперіосту в альвеолярній бухті у пацієнтів, у котрих при синусліфтингу довелось застосовувати ущільнюючі мембрани в порівнянні з групою контролю. Це свідчить про те, що збільшення товщини мукоперіосту зумовлює зниження його стійкості до механічних впливів при відшару-

ванні в процесі синусліфтингу, а отже є фактором ризику розвитку розривів мембрани Шнайдера.

Крім потовщення слизової оболонки у верхньощелепних синусах також діагностувались кісти. У пацієнтів основної групи кісти були виявлені у 27 ($24,8 \pm 7,6\%$) випадках, що суттєво більше ніж у осіб контрольної групи (2,1%) та групи порівняння – ($12,5 \pm 6,0\%$). В абсолютній більшості випадків вони локалізувались в ділянці альвеолярної бухти.

Таким чином у пацієнтів основної групи, тобто у котрих при субантральній аугментації виникла необхідність в застосуванні ущільнюючих мембран, вона була майже вдвічі вищою. Необхідно відмітити, що частота кіст у групі практично здорових осіб збігається з даним літератури що до поширеності цієї патології в загальній популяції [11].

Для вибору тактики лікування пацієнтів з кістами навколоносових синусів суттєве значення має розмір кісти (рис. 2).

Як видно з даних, представлених на рис. 2, більшість кіст у пацієнтів основної групи та практично здорових осіб мали розміри від 5 до 20 мм, при цьому в пацієнтів контрольної групи частіше зустрічались кісти розміром 10–20 мм, у практично здорових осіб – 5–10 мм. Середній розмір кіст у пацієнтів основної групи склав $9,7 \pm 2,6$ мм, у групі контролю – 12 мм, а серед практично здорових осіб – $13,9 \pm 4,2$ мм.

Тактика лікування кіст в залежності від розмірів є предметом вже тривалої дискусії, але більшість авторів схильється до того, що кісти розміром понад 20 мм потребують хірургічного лікування [11, 12].

Для уточнення взаємозв'язку між наявністю кіст та ризиком розвитку розривів мукоперіосту при

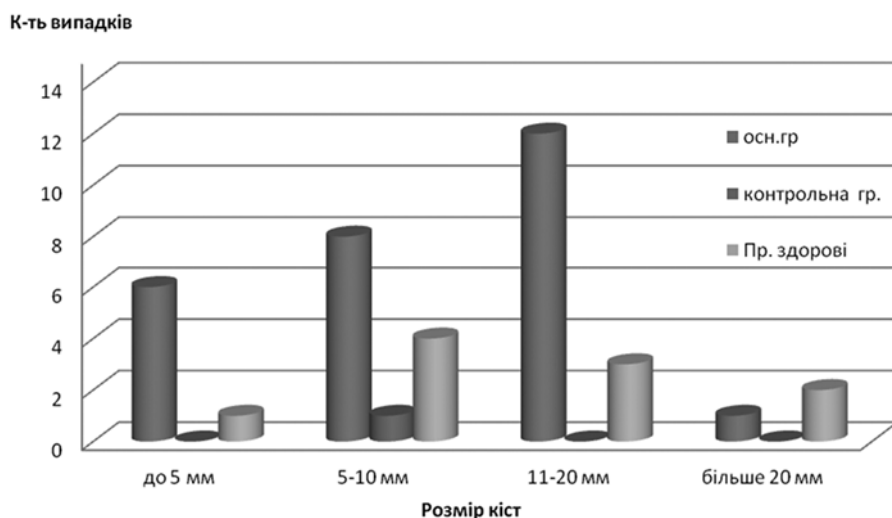


Рис. 2. Розмір кіст виявлених у пацієнтів за даними конусно-променевої томографії

синусліфтингу, ми вивчили співвідношення розміщення кіст та ділянки дефектів зубного ряду верхньої щелепи. Встановлено, що переважаюча кількість кіст у пацієнтів основної групи (48,1%) розміщена безпосередньо над зоною адентії (до 5 мм від її краю), де планується дентальна імплантація, у 10 (37,5%) випадках – на відстані 5–10 мм від краю адентії, у 4 хворих (8,4%) кісти знаходились в ділянці медіальної стінки синуса на відстані більше 10 мм від планованого місця імплантації.

Частка синусів, при субантральній аугментації яких виникала необхідність використання ущільнюючих мембран і при доопераційному обстеженні були виявлені в ділянці альвеолярної бухти кістки, склала 24,8%, що достовірно більше ніж у інших групах. О, отже, можна стверджувати, що наявність кісти над ділянкою імплантації також є фактором ризику інтраопераційних ускладнень при синусліфтингу.

Крім того, при аналізі КПКТ, у 2 (1,8%) пацієнтів основної та у 1 (1,56%) – контрольної групи були виявлені сторонні тіла у верхньощелепних синусах. У всіх випадках виявлявся пломбувальний матеріал, що вийшов за межі пролікованого кореня зуба. У пацієнтів основної групи вони розміщувались під періостом в ділянці планованого синусліфтингу (один випадок на рівні 4 зуба, другий – 6), в групі контролю – стороннє тіло знаходилося теж субмукозально над верхівкою кореня першого премолара (при збереженому зубі). В даному випадку синусліфтинг планувався в іншій ділянці – на рівні першого та другого молярів (6–7 зубів). У всіх випадках не відмічалось реактивних змін муко періосту над сторонніми тілами.

Метою передопераційного рентгенологічного обстеження пацієнтів була оцінка стоматологом стану зубного ряду верхньої щелепи і визначення методики відновлення зубного ряду. Зважаючи на обмеження у вертикальному розмірі зони дослідження, у переважаючої кількості осіб верхні відділи верхньощелепного синуса та ділянка остіомеатального комплексу не ввійшли в поле сканування. У пацієнтів основної групи синус повністю візуалізувався у 21 (19,3%) хворого, в контрольній – у 10 (22,9%). Серед обстежених пацієнтів ознаки відносного «звуження» ОМК були установлені у 2 хворих основної групи (1 за рахунок наявності клітин Галлера, 1 – поліпу в ділянці співустья синуса) та у 2 пацієнтів групи контролю (звуження ОМК за рахунок латеропозиції середньої носової раковини викривленою перегородкою носа).

Для визначення лікарської тактики при виявленні патології верхньощелепного синуса важливе значення має стан ОМК, тоді, як при конусно-променевої томографії верхньої щелепи візуально оцінити його у переважаючій більшості пацієнтів (близько 80% осіб) неможливо. Слід рекомендувати первинне виконання КПКТ із збільшеною зоною сканування (з включенням верхніх відділів верхньощелепного синуса) у пацієнтів з обтяженим ринологічним анамнезом при плануванні синусліфтингу.

Таким чином, для успішного виконання субантральної аугментації кістки перед дентальною імплантацією необхідно враховувати не лише особливості альвеолярного відростка верхньої щелепи а і стан мукоперіосту верхньощелепного синуса. Наявність потовщення мукоперіосту в зоні планованої аугментації кістки потребує виключення риногенного походження процесу і за необхідності проведення медикаментозного лікування чи хірургічного втручання. При плануванні хірургічних втручань на верхньощелепному синусі, особливо у пацієнтів молодого віку, слід ощадливо ставитись до мукоперіосту в ділянці альвеолярної бухти. Післяопераційні рубці та запальні процеси можуть приводити до зміни щільності бар'єрних функцій мукоперіосту, які є важливими при синусліфтингу.

Висновки

1. Гіперпластичні зміни мукоперіосту та кісти верхньощелепного синуса, які розміщені безпосередньо над місцем адентії збільшують ризик розривів мембрани Шнайдера при субантральній аугментації кістки.
2. Ділянка мукоперіосту альвеолярної бухти верхньощелепного синуса на рівні 5–7 зубів є місцем потенційного виконання субантральної аугментації кістки, а тому потребує максимально ощадливого відношення під час ринохірургічних втручань.
3. При плануванні хірургічних втручань на верхньощелепному синусі, кожного пацієнта слід розцінювати, як потенційного кандидата для виконання дентальної імплантації і уникати зайвого травмування мукоперіосту в ділянці альвеолярної бухти.

Перспективи подальших досліджень. Представлені дослідження планується продовжити із врахуванням визначення частоти розвитку інтраопераційних ускладнень синусліфтингу у пацієнтів із різними варіантами змін на виявлених на передопераційній комп'ютерній томографії верхньої щелепи, а також дослідити можливість підвищення ефективності субантральної аугментації кістки шляхом передопераційного медикментозної та хірургічної корекції виявлених відхилень.

References

1. Sakkas A, Wilde F, Heufelder M, Winter K, Schramm A. Autogenous bone grafts in oral implantology—is it still a “gold standard”? A consecutive review of 279 patients with 456 clinical procedures. *International Journal of Implant Dentistry*. 2017; 3 (1): 23. PMID: 28573552 PMCID: PMC5453915. doi:10.1186/s40729-017-0084-4.

- Sakkas A, Konstantinidis I, Winter K, Schramm A, Wilde F. Effect of Schneiderian membrane perforation on sinus lift graft outcome using two different donor sites: a retrospective study of 105 maxillary sinus elevation procedures. *GMS Interdisciplinary Plastic and Reconstructive Surgery DGPW*. 2016; 5: Doc11. PMID: 26955510. PMCID: PMC4776049. doi:10.3205/ips000090.
- Jensen AT, Jensen SS, Worsaae N. Complications related to bone augmentation procedures of localized defects in the alveolar ridge. A retrospective clinical study. *Oral Maxillofac Surg*. 2016; 20 (2): 115–22. PMID: 26932593. DOI: 10.1007/s10006-016-0551-8.
- Meleo D, Mangione F, Corbi S, Pacifici L. Management of the Schneiderian membrane perforation during the maxillary sinus elevation procedure: a case report. *Annals of Stomatology*. 2012; 3 (1): 24-30. PMCID: PMC3392662.
- Sadygov RV, Nadtochiy AG, Orlov AA. Estimation of the state of the operated maxillary sinus prior to the performance of modified sinus lifting. *Russian Journal of Dentistry*. 2011; 3: 16-8. [Russian].
- Zernickij AJu, Kuzmina IV. Faktory, vliyayushchie na blagopriyatnyy ishod operatsii sinislifting. *Institut stomatologii*. 2012; 3: 56–7. [Russian].
- Maksjukov SJu, Shhepljakov DS, Borzilov AV, Kozhemjakina ES, Kurbatova JeV. Prevention of mucosal perforation of the bottom of the maxillary sinus with an open sinus lifting due to the simultaneous conduction of endonasal intervention on the maxillary sinus. *Medical Herald of the South of Russia*. 2015; 3: 82-5.
- Bakotina AV, Vishnyakov VV, Panin AM. The problem of maxillary sinusitis after sinus lift and dental implantation: A review of literature. *Russian rhynology*. 2016; 2: 46-9.
- Shkorbotun YV. X-ray-anatomical features medial wall and alveolar recess of maxillary sinus in patients undergoing subantral bone augmentation. *Actual Problems of the Modern Medicine*. 2017; 2 (58): 221-7.
- Xu GZ, Jiang, Q, Yang C, Yu CQ, & Zhang ZY. Clinicopathologic features of dentigerous cysts in the maxillary sinus. *The Journal of craniofacial surgery*. 2012; 23 (3): 226-31. <https://doi.org/10.1097/SCS.0b013e31824de585>.
- Boiko NV, Toporkova SYu. Rate of asymptomatic cysts in maxillary sinuses. *Russian rhynology*. 2014; 1: 15-16.
- Kolotilov NN, Syrota SB. Cyst of maxillary sinus. *Diagnostic radiology and radiotherapy*. 2012; 2: 46-9.

УДК 616.216.1:616-073.756.8.001.8

РЕНТГЕНОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ МУКОПЕРИОСТА АЛЬВЕОЛЯРНОЙ БУХТЫ ВЕРХНЕЧЕЛЮСТНОГО СИНУСА, КАК ФАКТОР РИСКА РАЗВИТИЯ ИНТРАОПЕРАЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ СУБАНТРАЛЬНОЙ АУГМЕНТАЦИИ КОСТИ

Шкорботун Я. В.

Резюме. Патология околоносовых синусов – один из возможных факторов риска развития осложнений при дентальной имплантации. Частота разрывов мукопериоста, одного из самых частых осложнений субантральной аугментации кости достигает 35%.

Цель исследования заключалась в изучении взаимосвязей между состоянием мукопериоста верхнечелюстного синуса и риском интраоперационных осложнений после синуслифтинга.

Обследовано 119 пациентов, которым была выполнена субантральная аугментация кости и 40 практически здоровых лиц. Изучена частота выявления рентгенологических признаков изменений мукопериоста (утолщение слизистой оболочки и наличие кист верхнечелюстного синуса) у лиц, которым синуслифтинг выполнялся с применением уплотняющей мембраны и без нее, а также у практически здоровых лиц.

В результате проведенных исследований установлено, что в случаях, когда во время синуслифтинга возникла необходимость применения периостукрепляющих технологий, изменения мукопериоста (утолщение его или кисты) альвеолярной бухты верхнечелюстного синуса в области адентии оказывались достоверно чаще (в 93,1%).

Гиперпластическая изменения мукопериоста и кисты верхнечелюстного синуса, увеличивают риск разрывов мембраны Шнайдера во время синуслифтинга.

При планировании хирургических вмешательств на верхнечелюстном синусе, каждого пациента следует рассценивать, как потенциального кандидата для выполнения дентальной имплантации и избегать лишнего травмирования мукопериоста в области альвеолярной бухты.

Ключевые слова: верхнечелюстной синус, синуслифтинг, субантральная аугментация кости, осложнения, перфорация мембраны Шнайдера, киста верхнечелюстного синуса, гиперплазия мукопериоста.

UDC 616.216.1:616-073.756.8.001.8

X-ray Features of the Mucoperiosteum of the Alveolar Bay of the Maxillary Sinus, as a Risk Factor for Developing Intraoperative Complications in Subantral Bone Augmentation

Shkorbotun Ya. V.

Abstract. Paranasal sinuses pathology is one of the possible factors in developing the dental implantation complications. The frequencies of the mucoperiosteum rupture as one of the most common complications of subantral bone augmentation, is up to 35%.

The purpose of the study lies in exploring the relationship between the mucoperiosteum peculiarities of the maxillary sinus and the development of sinus lifting intraoperative complications.

Materials and Methods. We examined 119 patients with sinus lifting and 40 practically healthy subjects.

During our study we analyzed the frequency of X-ray features of the mucoperiosteum changes (mucous membrane thickening and the presence of maxillary sinus cysts) in the people underwent sinus lifting with and without using sealing membrane.

Results and Discussion. For successful performance of bone subantral augmentation before dental implantation we need to consider not only features of an alveolar shoot of the top jaw but also the state of mucoperiosteum of a maxillary sinus. Existing thickness of mucoperiosteum in a zone of the planned bone augmentation demands an exception of rhinogenic process and needs performing drug treatment or surgical intervention.

When planning surgical interventions on a maxillary sine, especially in patients of young age, it is necessary to treat carefully a mucoperiosteum in the alveolar bay. Postoperative hems and inflammatory processes can lead mucoperiosteum which is so important at sinus lifting, to change of barrier functions density.

The patients who needed the sealing membrane during sinus lifting had significantly higher frequencies of the mucoperiosteum thickening and maxillary sinus cysts of the alveolar recess in the adenitis area ($93,6 \pm 6,8\%$).

Conclusions. The cysts and hyperplasy of the maxillary sinus mucoperiosteum increases the risk of Schneider membrane perforation during sinus lifting. Each patient should be considered as a potential candidate for dental implantation. That is why during maxillary sinus surgery operations we should avoid unnecessary injury of the alveolar bay mucoperiosteum.

Keywords: maxillary sinus, sinus lifting, subantral bone augmentation, complication, Schneider membrane perforation, cyst of maxillary sinus, thickening of mucoperiosteum.

Стаття надійшла 17.11.2017 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs03.01.206

UDC 616.39-053.2/.5:616.44

Shushliapina O. V., Budreiko O. A., Shliakhova N. V.

FEATURES OF C-REACTIVE PROTEIN PRODUCTION DEPENDENCE ON THE PRESENCE OF THYREOPATHY IN CHILDREN WITH OBESITY

State institution «Institute for Children and Adolescents Health Care of the National Academy
of Medical Sciences of Ukraine», Kharkiv, Ukraine

alenska.shu1980@gmail.com

Determination of the activity of low-intensity inflammation in children with obesity is an urgent task due to its possible pathogenetic role in the formation of thyropathies which may aggravate the course of the disease and cause additional adverse effects of obesity and early formation of metabolic syndrome.

The purpose of the research was to determine the nature of C-reactive protein production in obese children with associated thyropathies.

Materials and methods. Level of C-reactive protein was assessed in 82 children with obesity aged between 6 and 16 years depending on the gender of patients and the presence of concomitant thyropathies (diffuse non-toxic goiter, autoimmune thyroiditis, and minimal changes in the structure of thyroid gland).

Results and Discussion. The mean CRP levels in the group of patients with obesity and thyropathy were significantly higher (3.9 ± 1.5 mg / l) vs. the group of patients without thyropathy (2.0 ± 0.7 mg / l) and vs. control (0.89 ± 0.25 mg / l, $p < 0.05$). Elevated CRP level > 2.0 mg / l in obese children was more often detected for combination of insulin resistance with thyropathy (53.3%) compared with a group of patients with thyropathy without insulin resistance (41.4%, $p < 0.05$). In case of diffuse nontoxic goiter in boys with obesity elevated CRP levels were twice as likely to be seen in patients with insulin resistance compared to a group of patients without it.

Conclusions. Low intensity inflammation is closely related to the formation of thyropathies, primarily diffuse nontoxic goiter, in children with obesity, especially in boys. In girls, elevated CRP levels were associated with the development of autoimmune thyroiditis.

Keywords: obesity, thyropathy, C-reactive protein, children.

Problem statement and analysis of recent studies. The particular danger of obesity, prevalence of which in recent decades has become an epidemic, includes progression of metabolic disorders and increased cardiovascular risk in case of long existence

of excess body weight. The most expressive are the negative effects of obesity, which began in childhood and adolescence [1]. Among the diseases associated with obesity, in recent years the increasing attention of researchers is attracted by thyropathies, both among adults and children [3, 13].

Scientific studies have proved that thyroid hormones are important factors involved in the regulation of the basic metabolism and in oxidative metabolism of the human body. In this case, the key connection between the inflammatory and oxidative stress and the development of atherosclerosis is increased level of C-reactive protein (CRP) [8, 11]. It was established that the increased activity of low-intensity inflammation, the most studied marker of which is CRP, is very important for the development of both inflammatory and non-inflammatory thyropathies of different genesis [4, 7, 9]. CRP, like other proinflammatory cytokines, is likely to be responsible for the expansion and increase of permeability of the blood vessels of the thyroid gland, which can lead to pathological changes in the structure and function of the thyroid gland [6].

At the same time, there is no doubt that there is a close link between the increased activity of low-intensity inflammation and insulin resistance (IR), which is confirmed by increased production of proinflammatory cytokines (tumor necrosis factor alpha-FNP α , interleukins 1 β and 6, CRP) in obese patients [6, 12]. In some works, the nature of CRP production and their association with dyslipidosis in obese adults are analyzed [10]. On children, such works are rare and mainly refers to the activity of low-intensity inflammation in obesity, in particular, the increase of CRP production and its gradual decrease against overweight loss in pediatric patients has been proven [5].

Determination of the activity of low-intensity inflammation in obese children is an urgent task due to its possible pathogenetic role in the formation of thyropathies, which may aggravate the course of the disease and cause additional adverse effects of obesity and early formation of metabolic syndrome.

The purpose of the article was to determine the nature of C-reactive protein production in obese children with associated thyropathies.

Materials and methods. 82 children with obesity aged between 6 and 16 years (39 boys and 43 girls) were examined, with 63 cases of thyroid disease (32 boys and 31 girls), including 44 patients with diffuse nontoxic goiter (DNG), 9 patients with autoimmune thyroiditis (AIT) and 10 patients with obesity with heterogeneity of the thyroid gland structure (HTGS) without autoimmune thyroiditis and without increased volume of the gland itself. Diagnosis of thyroid pathology was carried out by means of palpation and ultrasound examination of thyroid gland, determination of antibodies to thyroglobulin (AbTG) and thyroperoxidase (AbTPO), as well as TTG, free T3 and T4 (fT3, fT4) in blood serum using the immune enzyme method. Determination of high-sensitive CRP was performed by ELISA method on Humareader apparatus. The state of insulin resistance was evaluated according to the HOMA index, which was calculated by the formula: $HOMA = (G0 \times Ins0) / 22.5$ (where G0 is glucose level in blood plasma on the empty stomach, mmol/l; Ins0 – content of IRI in blood serum on the empty stomach, $\mu U/ml$). The presence of IR in obese patients was diagnosed with a HOMA level higher than 3.5 U.

Statistical processing of the results was carried out using Statgraphics centurion XV and the Microsoft Excel 2010 application package. The obtained data are presented in the form of average (M) with standard error of the mean (m), as well as the percentage values for the estimation of the frequencies of elevated values. The probability of difference was measured using parametric (Student *t*-criterion and ANOVA procedure) and non-parametric (Mann-Whitney and Crasack-Wales tests) methods. The critical significance level for statistical hypotheses verification for group comparison was assumed to be 0.05

Results and discussion. The analysis of CRB levels in obese children showed that among patients

with thyropathies, elevated CRP levels were slightly higher (47.6%) than among obese children without signs of thyroid disease (36.8%). At the same time, the prevalence of elevated level of CRP among obese patients in combination with DNG and HTGS (50.0%) was the highest, slightly lower among patients with AIT (33.3%). Increased CRP level in the presence of AIT was found only in girls, and in the presence of HTGS – more often in boys (60.0%) than in girls (20.0%, $p < 0.05$). In case of DNG, the CRB level above 2.0 mg / L was found to be the same in both boys and girls with obesity (52.1% vs. 47.6%), which was confirmed by the average CRP, slightly higher among boys with DNG (5.3 ± 1.8 mg/l) compared with girls (3.9 ± 1.3 mg/l, $p < 0.1$) (table).

In general, the average CRP levels in the group of obese patients with thyropathy were significantly higher (3.9 ± 1.5 mg/l) as compared to the group of patients without thyropathy (2.0 ± 0.7 mg/l) and as compared to the control (0.89 ± 0.25 mg/l, $p < 0.05$). At the same time among obese patients with AIT elevated CRP level was most noticeable only in girls – 3.5 ± 1.1 mg/l.

Further analysis of obtained data confirmed the existing conception of close connection of low insulin sensitivity to the activity of low-intensity inflammation: pathological changes of CRP (above 2 mg / l) occurred in 45.1% of the subjects, and its average level in patients with signs of IR was higher (3.8 ± 1.1 mg / l) than among patients without IR (2.8 ± 0.9 mg / l, and compared with the control group - 0.89 ± 0.25 mg / l, $p < 0.05$). At the same time in case of IR the incidence of CRP elevation in girls was higher than that of boys (57.1% vs. 41.2%, respectively, $p < 0.05$), and in the case of normal insulin sensitivity, the incidence of elevated CRP, depending on sex, was not significantly different (42.0% in boys versus 38.1% in girls).

It should be noted that elevation of CRP > 2.0 mg / l among obese children was more often detected for IR combination with thyropathy (53.3%) compared to a

Table 1 – The level of CRB depending on the presence of thyropathy in children with obesity (mg/l)

Group of patients with obesity	n	Total	M±m			
			n	Boys	n	Girls
All children	82	3.5 ± 1.5	39	3.9 ± 1.3	43	3.1 ± 1.2
Children with thyropathy	63	$3.9 \pm 1.5^*$	32	$4.4 \pm 1.6^*$	31	$3.6 \pm 1.1^*$
Children without thyropathy	19	2.0 ± 0.7	7	1.9 ± 0.7	12	2.0 ± 0.6
Children with DNG	44	$4.6 \pm 1.8^*$	23	$5.3 \pm 1.8^*$	21	$3.9 \pm 1.3^*$
Children with AIT	9	2.5 ± 0.9	4	1.2 ± 0.5	5	$3.5 \pm 1.1^*$
Children with HTGS	10	2.6 ± 1.0	5	2.7 ± 1.0	5	2.4 ± 0.9
Control group	25	0.9 ± 0.2	12	0.8 ± 0.1	13	1.0 ± 0.2

Note: * $p < 0.05$ the probability of differences in the group of patients without thyropathy.

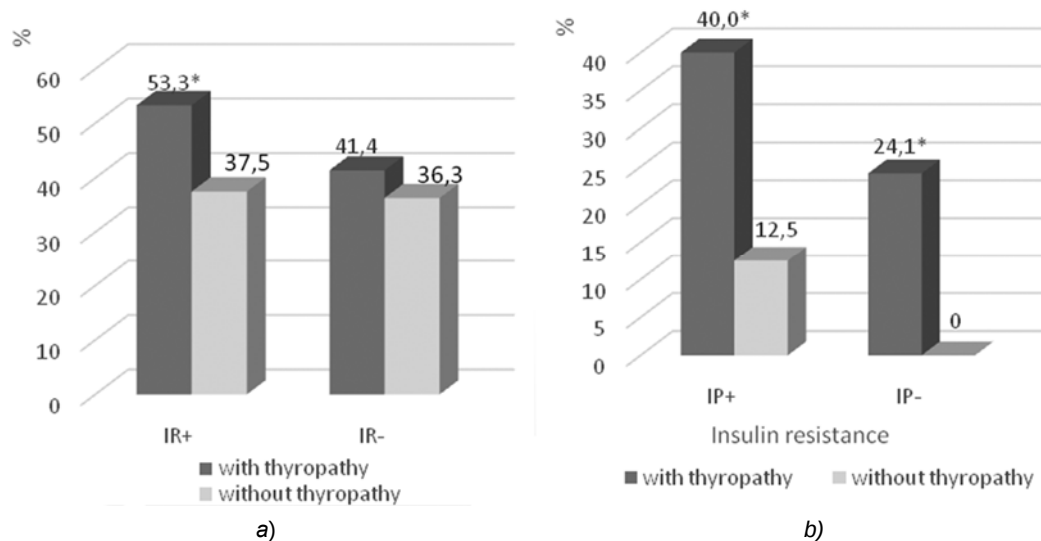


Fig. 1 Frequency of elevated CRP in obese children depending on the presence of thyropathy and insulin resistance
a) level of CRP > 2.0 mg/l; b) level of CRP > 4.0 mg/l

Notes: * $p < 0.05$ Probability of differences in the parameters of the group of patients without thyropathy with the same state of insulin resistance; IR+ - presence of insulin resistance; IR- - no insulin resistance

group of patients with thyropathy but without IR (41.4%, $p < 0.05$). In patients with obesity but without thyropathy, the incidence of CRP elevation above 2.0 mg / L did not significantly depend on the state of insulin sensitivity (37.5% in the presence of IR and 36.3% in the absence of IR) (**Fig. 1a**).

Analysis of manifestations of more distinct low-intensity inflammation with greater probability confirmed its close association with thyropathies in obese children, which was manifested by elevated frequency of CRP > 4.0 mg / l in patients with thyroid disease in

the presence of IR (40.0% vs 12.5% in the group of patients without thyropathy, $p < 0.05$) and without IR (24.1% along with no increase of CRP > 4.0 mg / l in the group of patients without thyropathy) (**Fig. 1b**).

In case of DNG, as the most frequent type of thyroiditis that is combined with obesity, the severity of low intensity inflammation was most closely related to the IR in boys with a 2.5-fold increase of CRP > 2.0 mg/L, and CRP > 4.0 mg / l – twice as often among patients with an IR compared to a group of patients without IR (**Fig. 2a, b**). In girls, the incidence of elevated CRP

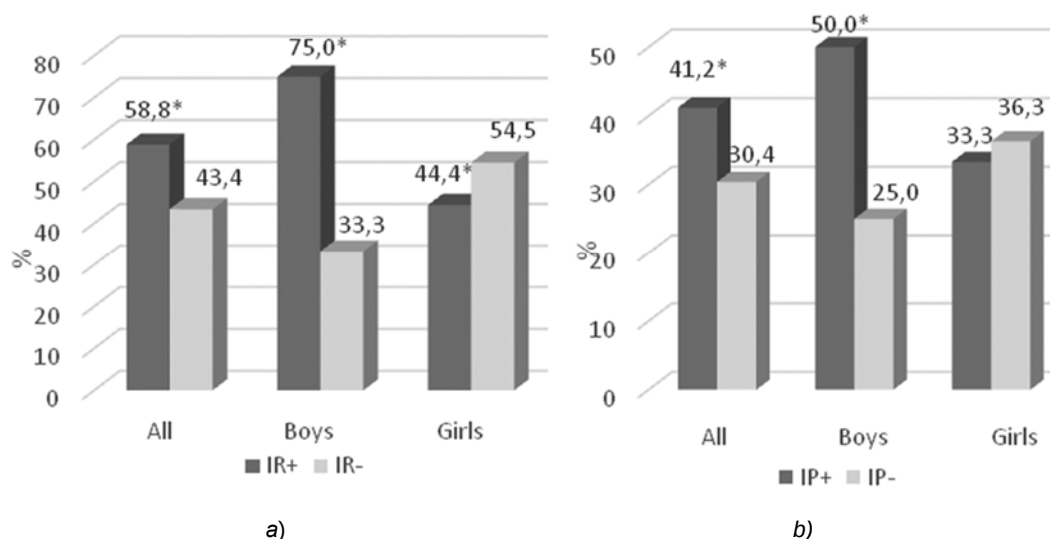


Fig. 2. Frequency of elevated CRP in children with obesity with diffuse nontoxic goiter depending on gender and presence of insulin resistance, a) - level of CRP > 2.0 mg / l; b) – CRP > 4.0 mg / l

Notes: * $p < 0.05$ Probability of differences in the parameters of the group of patients without insulin resistance; IR+ – presence of insulin resistance; IR- – no insulin resistance.

levels was significantly lower than that of boys and did not significantly depend on the presence of IR.

Thus, in obese children, as in adults, increased production of high-sensitivity CRP, which is a likely marker of low-intensity inflammation activity, was found. The influence of this pathogenic factor on the formation of thyropathies is to some extent related to the gender and may be due to immunomodulatory effects of sex steroids, which is consistent with the results of other scientific studies [2]. Obtained results indicate the importance of the connection of reduced insulin sensitivity and severity of low-intensity inflammation in the formation of thyropathies in obese children.

Conclusions

1. The presence of low intensity inflammation is confirmed in children with obesity, which is closely

related to the formation of thyropathies, primarily diffuse nontoxic goiter.

2. The effect of low-intensity inflammation on the formation of thyropathies in obese children has gender differences: in boys, elevated CRP levels are associated with the development of diffuse non-toxic goiter, and in girls – with the development of autoimmune thyroiditis.

Prospects for further research. Important areas of scientific research on the formation of thyropathies in obese children are the study of the possible joint effect of IR and low intensity inflammation on the development of elevated TSH in blood as well as the mechanisms of the influence of sex steroids and other hormones on the development of thyroid gland damage in patients of different genders.

References

1. Panova EI, Martyshina OV, Danilov VA. Associirovannaja s ozhireniem patologija: chastota, harakter i nekotorye mehanizmy formirovanija [Obesity associated pathology: frequency, character and some mechanisms of formation]. *Sovremennye tehnologii v medicine*. 2013; 5 (2): 108-15. [Russian].
2. Shuplecova VV, Gucol AA, Hazihamatova OG, Sohnevich NA, Jurova KA, Litvinova LS. Vlijanie polovyh steroidnyh gormonov (testosterona i β -jestradiola) na produkciju pro- i antivospalitel'nyh citokinov aktiviro-vannyimi T-limfocitami raznoj stepeni [digital resource]. *Citokiny i vospalenie*. 2015; 1. Available from: <http://www.cytokines.ru/russian/2015/1/Art10.php>. [Russian].
3. Chen H, Zhang H, Tang W, Xi Q, Liu X, Duan Y, Liu C. Thyroid function and morphology in overweight and obese children and adolescents in a Chinese population. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2013; 26 (5-6): 489-96. PMID: 23509206. doi: 10.1515/jpem-2012-0299.
4. Czarnywojtek A, Owecki M, Zgorzalewicz-Stachowiak M, Woliński K, Szczepanek-Parulska E, Budny B, et al. The Role of Serum C-Reactive Protein Measured by High-Sensitive Method in Thyroid Disease. *Archivum Immunologiae et Therapiae Experimentalis*. 2014 May; 62 (6): 501-9. PMID: PMC4244578. doi: 10.1007/s00005-014-0282-1.
5. Garanty-Bogacka B, Syrenicz M, Goral J, Krupa B, Syrenicz J, Walczak M, Syrenicz A. Changes in inflammatory biomarkers after successful lifestyle intervention in obese children. *Endokrynol Pol*. 2011; 62 (6): 499-505. PMID: 22144215.
6. Huh JY, Park YJ, Ham M, Kim JB. Crosstalk between adipocytes and immune cells in adipose tissue inflammation and metabolic dysregulation in obesity. *Mol Cells*. 2014; 37: 365-71. PMID: 24781408. PMID: PMC4044307. doi: 10.14348/molcells.2014.0074.
7. Jublanc C, Bruckert E, Giral P, Chapman MJ, Leenhardt L, Carreau V, Turpin G. Relationship of circulating C-reactive protein levels to thyroid status and cardiovascular risk in hyperlipidemic euthyroid subjects: low free thyroxine is associated with elevated hsCRP. *Atherosclerosis*. 2004; 172 (1): 7-11. PMID: 14709351. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2003.09.009>.
8. Mancini A, Di Segni C, Raimond S, Olivieri G, Silvestrini A, Meucci E, Currò D. Thyroid Hormones, Oxidative Stress, and Inflammation. *Mediators of Inflammation*. 2016; 2016, Article ID 6757154, 12 pages. Available from: <https://www.hindawi.com/journals/mi/2016/6757154/>. PMID: 27051079. PMID: PMC4802023. DOI: 10.1155/2016/6757154.
9. Pearce EN, Fausto B, Martino E, Brogioni S, Pardini E, Pellegrini G, et al. The Prevalence of Elevated Serum C-Reactive Protein Levels in Inflammatory and Noninflammatory Thyroid Disease. *Thyroid*. 2004; 13 (7): 643-8. <https://doi.org/10.1089/105072503322239989>.
10. Shantha GP, Kumar AA, Jeyachandran V, Rajamanickam D, Rajkumar K, Salim S, Subramanian KK, Natesan S. Association between primary hypothyroidism and metabolic syndrome and the role of C reactive protein: a cross-sectional study from South India. *Thyroid Res*. 2009 Mar; 2 (1): 2. PMID: 19272156. PMID: PMC2655275. doi: 10.1186/1756-6614-2-2.
11. Singh S, Dey Sarkar P. Serum lipids, tHcy, hs-CRP, MDA and PON-1 levels in SCH and overt hypothyroidism: effect of treatment. *Acta Biomed*. 2014 Aug 20; 85 (2): 127-34. PMID: 25245648.
12. Wieser V, Moschen AR, Tilg H. Inflammation, cytokines and insulin resistance: a clinical perspective. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*. 2013 Apr; 61 (2): 119-25. PMID: 23307037. doi: 10.1007/s00005-012-0210-1.
13. Witkowska-Sędek E, Kucharska A, Rumińska M, Pyżak B. Thyroid dysfunction in obese and overweight children. *Endokrynol Pol*. 2017; 68 (1): 54-60. doi: 10.5603/EP.2017.0007.
14. Zhao Y, Lv G. Correlation of C-reactive protein level and obesity in Chinese adults and children: a meta-analysis. *J Endocrinol Invest*. 2013 Sep; 36 (8): 642-7. PMID: 23765545. doi: 10.3275/9004.

УДК 616.39-053.2/.5:616.44

ОСОБЛИВОСТІ ПРОДУКЦІЇ С-РЕАКТИВНОГО ПРОТЕЇНУ В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД НАЯВНОСТІ ТИРЕОПАТІЙ У ДІТЕЙ, ХВОРИХ НА ОЖИРІННЯ

Шушляпіна О. В., Будрейко О. А., Шляхова Н. В.

Резюме. Визначення активності низькоінтенсивного запалення при ожирінні у дітей є актуальним завданням через його можливу патогенетичну роль у формуванні тиреопатій, які можуть обтяжувати перебіг захворювання та обумовлювати додаткові негативні наслідки ожиріння і раннє формування метаболічного синдрому.

Мета – визначити характер продукції С-реактивного протеїну у дітей, хворих на ожиріння, із супутніми тиреопатіями.

Матеріали і методи. У 82 дітей 6–16 років, хворих на ожиріння досліджено рівень С-реактивного протеїну, який оцінювався в залежності від статі хворих та наявності супутніх тиреопатій (дифузний нетоксичний зоб, аутоімунний тиреоїдит, мінімальні зміни структури щитоподібної залози).

Результати. Середні рівні СРП в групі хворих на ожиріння з тиреопатіями виявились вірогідно вищими ($3,9 \pm 1,5$ мг/л), як порівняно з групою хворих без тиреопатій ($2,0 \pm 0,7$ мг/л), так і порівняно з показником контролю ($0,89 \pm 0,25$ мг/л, $p < 0,05$). Підвищення рівня СРП $> 2,0$ мг/л серед дітей з ожирінням частіше виявлялось за умови поєднання інсулінорезистентності з тиреопатією (53,3%), порівняно з групою хворих з тиреопатіями без інсулінорезистентності (41,4%, $p < 0,05$). При дифузному нетоксичному зобі у хлопців з ожирінням підвищений рівень СРП виявлявся вдвічі частіше серед хворих з інсулінорезистентністю, порівняно з групою хворих без неї.

Висновки. У дітей з ожирінням низькоінтенсивне запалення тісно пов'язане з формуванням тиреопатій, передусім дифузного нетоксичного зоба, особливо у хлопців. У дівчат підвищення рівня СРП більшою мірою пов'язане з розвитком аутоімунного тиреоїдиту.

Ключові слова: ожиріння, тиреопатії, С-реактивний протеїн, діти.

УДК 616.39-053.2 / .5: 616.44

ОСОБЕННОСТИ ПРОДУКЦИИ С-РЕАКТИВНОГО ПРОТЕИНА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ НАЛИЧИЯ ТИРЕОПАТИЙ У ДЕТЕЙ, БОЛЬНЫХ ОЖИРЕНИЕМ

Шушляпина Е. В., Будрейко Е. А., Шляхова Н. В.

Резюме. Определение активности низкоинтенсивного воспаления при ожирении у детей является актуальной задачей из-за его возможной патогенетической роли в формировании тиреопатий, которые могут отягощать течение заболевания и обуславливать дополнительные негативные последствия ожирения и раннее формирование метаболического синдрома.

Цель – определить характер продукции С-реактивного протеина у детей, больных ожирением, с сопутствующими тиреопатиями.

Материалы и методы. У 82 детей 6–16 лет, больных ожирением исследован уровень С-реактивного протеина, который оценивался в зависимости от пола больных и наличия сопутствующих тиреопатий (диффузный нетоксичный зоб, аутоиммунный тиреоидит, минимальные изменения структуры щитовидной железы).

Результаты. Средние уровни СРП в группе больных ожирением с тиреопатией оказались достоверно выше ($3,9 \pm 1,5$ мг / л) как по сравнению с группой больных без тиреопатий ($2,0 \pm 0,7$ мг / л), так и по сравнению с показателем контроля ($0,89 \pm 0,25$ мг / л, $p < 0,05$). Повышение уровня СРП $> 2,0$ мг / л среди детей с ожирением чаще оказывалось при условии сочетания инсулинорезистентности с тиреопатией (53,3%), по сравнению с группой больных с тиреопатиями без инсулинорезистентности (41,4%, $p < 0,05$). При диффузном нетоксичном зобе у детей с ожирением повышенный уровень СРП определялся вдвое чаще среди больных с инсулинорезистентностью, по сравнению с группой больных без нее.

Выводы. У детей с ожирением низкоинтенсивное воспаление тесно связано с формированием тиреопатий, прежде всего диффузного нетоксического зоба, особенно у мальчиков. У девочек повышение уровня СРП большей мерой связано с развитием аутоиммунного тиреоидита.

Ключевые слова: ожирение, тиреопатии, С-реактивный протеин, дети.

Стаття надійшла 17.11.2017 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/JMBS03.01.211

УДК 616-006-036.66-053.4-071:4-071:616-036.82:615.838

Шаповалова Г. А., Бабова І. К., Бабов К. Д.

ХАРАКТЕРИСТИКА СТАНУ ІМУНІТЕТУ ДІТЕЙ У РЕМІСІЇ ОНКОЛОГІЧНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ ПІСЛЯ БАЗИСНОГО АНТИКАНЦЕРОГЕННОГО ЛІКУВАННЯ

ДУ «Український науково-дослідний інститут медичної реабілітації
та курортології МОЗ України», Одеса, Україна

gigienakurort@gmail.com

У результаті оцінки стану імунітету дітей у ремісії онкологічних захворювань після базисного антиканцерогенного лікування встановлено наступне.

Діти у ремісії ОГЗ, які надходили на СКЛ, мали порушення за даними розрахункових інтегративних показників імунологічної реактивності. Частіше це виявлялося після отримання комбінованої ХТ + ПТ. Порушення співвідношення активності клітинної та гуморальної ланок з пригніченням клітинної ланки імунітету (зниження ЛІ) виявлялись приблизно з однаковою частотою після різних протоколів базисного лікування. Порушення імунологічної реактивності у дітей, які надходили на СКЛ після радикального лікування ЗН, частіше проявлялись порушеннями активності клітин неспецифічного та специфічного імунного захисту з пригніченням специфічного компоненту і не залежали від видів радикального лікування. Таким чином, у дітей, пролікованих з приводу ЗН, при надходженні на СКЛ з більшою частотою виявляються порушення всіх ланок імунітету, ніж у дітей у ремісії ОГЗ.

Ключові слова: діти, онкологічні захворювання, антиканцерогенне лікування, стан імунітету.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота є фрагментом наукової теми «Розробити диференційовані комплекси санаторно-курортної реабілітації найбільш поширених супутніх захворювань у дітей після радикального лікування онкопатології», № держ. реєстрації 0111U004328.

Вступ. Необхідність розвитку системи реабілітації дітей з онкологічними захворюваннями (ОЗ)

обумовлена високою частотою злоякісних новоутворень (ЗН) як в Україні, так і багатьох країнах світу. За останні 10 років рівень дитячої інвалідності в Україні зріс на 1/3, в т.ч. в 2 рази у зв'язку із ЗН лімфатичної та кровотворної тканини. У структурі загальної захворюваності дітей відзначається збільшення ОЗ на 20%. Причому, лише за останні 5 років на 26% зросла поширеність ЗН серед підлітків [1, 2, 5].

Мета дослідження: оцінка стану імунітету дітей у ремісії онкологічних захворювань після базисного антиканцерогенного лікування.

Об'єкт і методи дослідження. Оцінено стан імунітету у 152 дітей у ремісії онкогематологічних захворювань (ОГЗ) та ЗН після базисного лікування (оперативне лікування, ОЛ; хіміотерапія, ХТ; променева терапія, ПТ) при надходженні на СКЛ. Діти були переважно у віці 4-12 років. 66 дітей у стані ремісії ОГЗ, переважно у ремісії гострого лімфобластного лейкозу (60,6%) дітей, 86 дітей після радикального лікування ЗН центральної та периферичної нервової системи (36,1%), нефробластом (16,3%), ретинобластом (16,3%). У дітей в ремісії ОГЗ переважали супутні захворювання нервової системи (24,4%), органів дихання (21,2%), органів гепатобіліарної системи (19,7%).

Алгоритм обстеження дітей, які надходили на санаторно-курортне лікування (СКЛ), включав загальне клінічне обстеження (анамнез хвороби, наявність супутньої патології, скарги, клінічний огляд, вимірювання АТ, ЧД, ЧСС) та лабораторні дослідження (загальний аналіз крові). В оцінці імунологічної реактивності організму визначали інтегральні

гематологічні показники: ЛІ (лімфоцитарний індекс); ІЛШОЕ – індекс співвідношення лейкоцитів і ШОЕ; ІСНЛ – індекс співвідношення нейтрофілів та лімфоцитів; ІСНМ – індекс співвідношення нейтрофілів та моноцитів; ІСЛМ – індекс співвідношення лімфоцитів та моноцитів; ІА – індекс алергізації; ЛІІ – лейкоцитарний індекс інтоксикації [3, 4].

Усі досліді проводили у відповідності до Конвенції Ради Європи «Про захист прав людини і людської гідності в зв'язку з застосуванням досягнень біології та медицини: Конвенція про права людини та біомедицину (ETS № 164)» від 04.04.1997 р., і Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації (2008 р.). Батьки кожного пацієнта підписували інформовану згоду на участь у дослідженні.

Результати дослідження та їх обговорення.

У дітей в ремісії ОГЗ після отримання комбінованих курсів лікування при надходженні на СКЛ виявляли порушення співвідношень аферентної та еферентної ланок імунітету. Частіше серед цих відхилень виявляли пригнічення продукції ефektorних імунокомпетентних клітин – моноцитів (за підвищенням показників ІСЛМ). У дітей після базисного лікування з призначенням ХТ цей показник був підвищений у 19,6% дітей, після комбінованої терапії ХТ + ПТ у 35,1% обстежених.

Також визначені хронічні помірні зрушення макрофагально-мікрофагальної системи за підвищенням ІСНМ. У 54% дітей показник ІСНМ підвищений до $(17,3 \pm 2,6)$ ум. од. після базисного лікування з застосуванням ХТ + ПТ. У дітей в ремісії ОГЗ після отримання курсів лікування з призначенням тільки ХТ при надходженні на СКЛ подібні зрушення були визначені з меншими відхиленнями до $(13,5 \pm 2,2)$ ум. од та з меншою частотою 35,3%.

Порушення співвідношення активності клітинної та гуморальної ланок з пригніченням клітинної ланки імунітету (зниження за рівнем лімфоцитів індексу Гаркаві, ЛІ) виявляли у 25,5% дітей після отримання ХТ та у 16,2% дітей після отримання комбінованої ХТ + ПТ терапії, з підвищенням індексу співвідношення нейтрофілів та лімфоцитів (ІСНЛ) у цих групах дітей, що свідчить про зниження клітин специфічного захисту організму. Встановлено підвищення індексів алергізації (ІА) у дітей після ХТ та комбінованої ХТ + ПТ терапії, більш виражене у першому випадку. Однак, при ХТ частіше (у 25,5% пацієнтів) при надходженні на СКЛ був знижений лейкоцитарний індекс інтоксикації (ЛІІ), що говорить про вірусне навантаження організму.

Отже, діти у ремісії ОГЗ, які надходили на СКЛ, мали порушення за даними розрахункових інтегративних показників імунологічної реактивності. Частіше це виявлялося після отримання комбінованої

ХТ + ПТ. Порушення співвідношення активності клітинної та гуморальної ланок з пригніченням клітинної ланки імунітету (зниження ЛІ) виявлялись приблизно з однаковою частотою після різних протоколів базисного лікування.

У 1/3 дітей при надходженні на СКЛ після лікування ЗН встановлено пригнічення продукції ефektorних імунокомпетентних клітин моноцитів за даними підвищення індексу (ІСЛМ), більші відхилення цього показника в середньому у 38% обстежених визначали після застосування протоколів ОЛ + ХТ, О + ХТ + П, найменші відхилення та рідші у 21,6% обстежених після ОЛ.

Хронічні помірні зрушення макрофагально-мікрофагальної системи визначали з середньою частотою (45,6%) після всіх видів радикального лікування, але більш підвищені показники ІСНМ визначали у випадках після отримання комбінованого радикального лікування О + ХТ + П та О + ХТ.

Порушення співвідношення активності клітинної та гуморальної ланок з пригніченням клітинної ланки імунітету за зниженням ЛІ виявляли у обстежених дітей від 16,7 до 32% в групах після різних видів радикального лікування, але частіше у 32% дітей цей показник був знижений після комбінованого лікування О + ХТ.

У середньому 46,7% дітей, що надійшли на СКЛ після всіх видів радикального лікування ЗН, мали порушення співвідношення активності клітин неспецифічного та специфічного імунного захисту з пригніченням специфічного компоненту за даними збільшення коефіцієнту ІСНЛ.

У середньому у 44% обстежених дітей після лікування ЗН виявлявся підвищений індекс алергізації (ІА). Більш відхилений ІА до $(1,8 \pm 0,3)$ ум. одиниць виявляли після комбінованого радикального лікування з хіміотерапією.

Посилення пригнічення ефektorних імунокомпетентних клітин, активності макрофагально-мікрофагальної системи визначені частіше після комбінованого лікування О + ХТ + П та О + ХТ.

Посилення порушень співвідношення активності клітинної та гуморальної ланок з пригніченням клітинної ланки імунітету, підвищення ІА визначені частіше після комбінованого лікування О + ХТ.

Таким чином, порушення імунологічної реактивності у дітей, які надходили на СКЛ після радикального лікування ЗН, частіше проявлялись порушеннями активності клітин неспецифічного та специфічного імунного захисту з пригніченням специфічного компоненту і не залежали від видів радикального лікування.

Висновки

1. У дітей, пролікованих з приводу ЗН, при надходженні на СКЛ з більшою частотою виявляються

порушення всіх ланок імунітету, ніж у дітей у ремісії ОГЗ. Особливо це стосується дітей із ЗН після комбінованого лікування О + ХТ.

2. У дітей в стані ремісії ОГЗ після ХТ частіше пригнічується активність клітинної ланки імунітету та підвищується індекс лейкоцитарної інтоксикації.
3. У дітей в стані ремісії ОГЗ після ХТ + ПТ частіше пригнічується активність макрофагальної системи, як ефекторної ланки імунітету.

Перспективи подальших досліджень.

Слід вважати доцільною оцінку стану імунітету дітей у ремісії онкологічних захворювань після базисного антиканцерогенного лікування після проведення різних курсів санаторно-курортної реабілітації з метою додаткового обґрунтування їх необхідності.

References

1. Lazorishinets VV, Moiseenko RO, Poberskaya VO, et al. Basic principles of organization and methodology of rehabilitation of children with oncological and oncohematological diseases in Ukraine. *Medical rehabilitation, health resort, physiotherapy*. 2010; 2: 3-7. [Ukrainian].
2. Kaladze NN. Features of rehabilitation of the children with oncohematological pathology. *Herald for Physiotherapy and Balneology*. 2011; 4: 47-57 [Russian].
3. Goryachkovsky AM. *Clinical biochemistry in laboratory diagnostics: reference manual*. 2nd ed. Odessa: Ecology, 2005. – 616 p. [Ukrainian].
4. Speransky VV, Dmitrieva II, Zaripova RM. Immunological informativeness of leukocytogram. *Klin lab diagnostics*. 1999; 12: 6–7. [Ukrainian].
5. Poberska VO, Yanchenko TS, Yevsyeyeva SV, et al. Porivnyalna otsinka vidnovlyuvalnogo likuvannya ditey z onkologichnimi zakhvoryuvanniyami na ambulatornomu ta sanatorno-kurortnomu etapakh reabilitatsiyi. *Medichna reabilitatsiya, kurortologiya, fizioterapiya*. 2010; 1: 3–7. [Ukrainian].

УДК 616-006-036.66-053.4-071:4-071:616-036.82:615.838

ХАРАКТЕРИСТИКА СОСТОЯНИЯ ИММУНИТЕТА ДЕТЕЙ В РЕМИССИИ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПОСЛЕ БАЗИСНОГО АНТИКАНЦЕРОГЕННОГО ЛЕЧЕНИЯ

Шаповалова А. А., Бабова И. К., Бабов К. Д.

Резюме. В результате оценки состояния иммунитета детей в ремиссии онкологических заболеваний после базисного антиканцерогенного лечения установлено следующее.

Дети в ремиссии ОГЗ, которые поступали на СКЛ, имели нарушение по данным расчетных интегральных показателей иммунологической реактивности. Чаще это выявлялось после получения комбинированной ХТ + ЛТ. Нарушение соотношения активности клеточного и гуморального звеньев с угнетением клеточного звена иммунитета (снижение ЛИ) регистрировалось приблизительно с одинаковой частотой после различных протоколов базисного лечения. Нарушение иммунологической реактивности у детей, которые поступали на СКЛ после радикального лечения ЗН, чаще проявлялись нарушениями активности клеток неспецифической и специфической иммунной защиты с угнетением специфического компонента и не зависели от видов радикального лечения. Таким образом, у детей, пролеченных по поводу ЗН, при поступлении на СКЛ с большей частотой выявляются нарушения всех звеньев иммунитета, чем у детей в ремиссии ОГЗ.

Ключевые слова: дети, онкологические заболевания, антиканцерогенное лечение, состояние иммунитета.

UDC 616-006-036.66-053.4-071:4-071:616-036.82:615.838

Characteristics of the Children Immunity State in the period of Oncological Remission after Basic Anticarcinogenic Treatment

Shapovalova G. A., Babova I. K., Babov K. D.

Abstract. Over the past 10 years, the rate of childhood disability in Ukraine has increased 2 times due to malignant neoplasms (MN) of lymphatic and hematopoietic tissue. In the structure of the overall incidence of children, the cancer increase is observed by 20%. Moreover, the prevalence of cancer among adolescents increased by 26% during the last 5 years.

The purpose of the study is to evaluate the children immune state in the period of cancer remission after basic anticarcinogenic treatment.

Materials and methods. To evaluate the immunological reactivity of the organism, we determined the integral hematological parameters: LI (lymphocytic index); RLES – the ratio of leukocytes and erythrocyte

sedimentation rate (ESR); INLR – index of neutrophils and lymphocytes ratio; INMR – index of neutrophils and monocytes ratio; ISLM – index of lymphocytes and monocytes ratio; IA – index of allergy; LII – leukocyte index of intoxication.

Results and discussion. The immunity state was evaluated in 152 children in the period of remission of oncohematological diseases (OHD) and MN after basic treatment (operative treatment (OT), chemotherapy (CT), radiotherapy (RT) upon admission to hospital treatment.

There appeared the afferent and efferent immunity ratio violation in children in the period of OHD remission after receiving combined treatment courses when admitted to hospital.

This indicator was increased in 19.6% of children after basic treatment with CT after combined therapy with HT + PT in 35.1% of the subjects. Chronic moderate changes in the macrophage-microphage system are also determined by the increase of ISMM. The ISMM increased in 54% of children to (17.3 ± 2.6) units after CT + RT. In children undergoing OHD remission after CT, these shifts were determined with less deviations (13.5 ± 2.2) units with a lower frequency of 35.3%. Violation of the ratio of activity of the cellular and humoral units with inhibition of the cellular level of immunity (a decrease in the level of lymphocytes of the Harkavy Index, LI) was found in 25.5% of children after CT and in 16.2% of children after receiving CT + RT, with a rise in the neutrophilic ratio index and lymphocytes (NRIL) in these groups of children, indicating a decrease in cells of specific body protection. Increased index of allergy in children after CT and combined CT + RT was found, but more pronounced in the first case. However, with CT more often (in 25.5% of patients), when entering to hospital treatment, the leukocyte index of intoxication (LII) was reduced, indicating the viral load of the organism.

One third of the children on admission to hospital after MN treatment had the oppression to production of effector immunocompetent monocytes cells according to the increase of ISL. The greater deviations of this index in the average in 38% of the surveyed were determined after the protocols OT + CT, OT + CT + RT, the smallest deviations and were less common in 21.6% of those examined after OT. Chronic moderate changes in the macrophage-microphage system were determined at an average frequency (45.6%) after all types of radical treatment, but higher rates of ICNM were determined in cases after the combination of radical treatment OT + CT + RT and OT + CT. On average, 46.7% of children who were treated in hospital after all types of radical MN treatment had a violation of the ratio of cells activity of nonspecific and specific immune defense with inhibition of a specific component, with the increase of the INMR coefficient.

Conclusions. Children in OHD remission had violations according to the calculated integrative indicators of immunological reactivity. This is most often manifested after receiving a combined CT + RT. Violation of the ratio of activity of the cellular and humoral units with inhibition of the cellular level of immunity (decrease in LI) was found to be approximately the same frequency after various protocols of basic treatment. Violations of immunological reactivity in children who were treated in hospital after radical MN treatment were more often manifested by violations of the activity of cells of nonspecific and specific immune defense with oppression to a specific component and did not depend on the types of radical treatment.

Keywords: children, oncological diseases, anti-carcinogenic treatment, state of immunity.

Стаття надійшла 24.11.2017 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs03.01.215

УДК 611.018.74.002.25:616.1-003.87

Артемюв А. В.¹, Бурячковський Э. С.²

СТАРЕНИЕ: РАЗЛИЧИЕ МЕЖДУ СМЕРТЬЮ КЛЕТОК И СМЕРТЬЮ ОРГАНИЗМА С ПОЗИЦИИ МАТЕМАТИЧЕСКОЙ МОДЕЛИ

¹ГУ «Институт глазных болезней и тканевой терапии
им. В. П. Филатова НАМН України», Одесса, Украина

²Одесский национальный медицинский университет, Украина

edik1973@ukr.net

Смерть клеток в стареющем организме не вызывает сомнения и, по умолчанию, признается следствием старения самих клеток. Однако здесь присутствует парадокс, который не был замечен раньше: смерть клеток, которые являются постоянными структурными элементами тканей и органов, не допускается с позиции математического закона, характеризующий динамику популяционной смертности.

Использование математической модели старения, основанное на законе смертности Гомперца, позволяет провести анализ фактических данных, отражающих динамику клеточной численности. В частности, на примере возрастных изменений плотности (численности) клеток в эндотелии роговицы можно оценить реальную модель старения организма, в основе которой лежит возраст-независимая потеря клеток – стохастический механизм элиминации клеток из тканевой системы, не связанный со старением самих клеток.

Ключевые слова: старение, математическая модель.

Введение. В природе нет ничего вечного, и смерть любого живого существа воспринимаются как закономерность. Тем не менее, старение остаётся одной из загадок естествознания, так как закономерность смерти организмов не согласуется с бесконечностью существования жизни в целом. Над этим несоответствием задумывались уже в

античное время, о чём свидетельствует один из диалогов Сократа: «если бы всё, причастное жизни, старело, а умерев, оставалось бы мёртвым и вновь не оживало, то разве не совершенно ясно, что в конце концов все стало бы мертво, а жизнь бы исчезла». Отсюда следует, что объекты живой природы должны включать в себя элемент бессмертия или отсутствия старения. Эта философская мысль является метафизической по своей сути, так как никаких фактических доказательств того, что какой-то объект может не стареть, предоставить нельзя. Действительно, если смерть доказывается фактом присутствия умершего, то отсутствие старения является проблемой наблюдателя, но не доказательством того, что таковое невозможно в принципе. Это важно учитывать, когда мы обращаемся к старению клетки.

Да, в организме существует немало клеток, старение и смерть которых не вызывает сомнения: клетки крови, эпителиальных покровов и некоторых других тканей, обновляющихся на протяжении жизни за счёт резерва стволовых клеток. Однако здесь недолговечность существования вполне ясна: потеря части генетического материала или всего ядра как у эритроцита, ухудшение условий трофики как у клеток многослойных эпителиев и т.п. Однако большая часть органов и тканей представлена т.н. постмитотическими клетками, обеспечивающими жизненно необходимые функции: сокращение сердца, нервная и психическая

деятельность, дыхание и др. Эти клетки не пополняются за счёт камбиального резерва, а при их потере безвозвратно утрачивается часть функции, которую они призваны осуществлять. Именно эти клетки, рождающиеся и умирающие вместе с организмом, несут в себе основную часть жизненного потенциала, обеспечивающего продолжительность жизни. Но, отмечая старение организма, мы не видим, как стареют указанные клетки, и не можем установить их возраст, вполне очевидный в отношении организмов, в которых эти клетки находятся. Кроме того, старение организма подтверждается не только внешними возрастными изменениями, но и ростом вероятности смерти, тогда как для клетки этих подтверждений нет. Вместе с тем, с начала прошлого века накопилось множество фактов, подтверждающих, что на протяжении жизни происходит гибель постмитотических клеток, приводящая к уменьшению их численности в различных органах и тканях. Это явление получило название возрастной атрофии, что уже подразумевает причастность старения к этому процессу.

Таким образом, смерть клеток в стареющем организме не вызывает сомнения и, по умолчанию, признаётся следствием старения самих клеток. Однако именно здесь возникает парадокс, который не был замечен ранее: смерть клеток, являющихся постоянными структурными элементами тканей и органов, не допустима с позиции математического закона, описывающего динамику популяционной смертности.

Конечно, с медико-биологической точки зрения естественно воспринимать смерть как результат старения и, с этих позиций, нет ничего странного в том, что стареющие клетки погибают по причине возрастных изменений также, как и организмы, которые они образуют. Тем не менее то, что привычно в рамках медико-биологического мышления, противоречит известному математическому закону и требует особого рассмотрения.

Цель исследования. Исследование посвящено анализу возрастных изменений клеточной численности в необновляющихся тканях на основе математической модели старения, вытекающей из математического закона смертности, применяемого для оценки демографической и популяционной динамики.

Объект и методы исследования. В 1825 году английским актуарием и математиком Б. Гомперцем была предложена формула распределения продолжительности жизни для расчёта вероятности смерти, позволившая максимально точно определять страховой риск, чем до сих пор пользуются в демографических и популяционных исследова-

ниях [5]. Многочисленные поправки, которые вносились в формулу Гомперца в последующие годы, отражают сложность возрастной демографической динамики, на что воздействует не только старение населения. Однако, по мнению авторитетных специалистов в области демографической статистики [4], наиболее точное описание возрастной смертности, обусловленной лишь старением, даёт именно формула Гомперца:

$$\mu(t) = R \exp(kt), \text{ или } \mu(t) = R e^{kt} \quad (1),$$

где $\mu(t)$ – интенсивность смертности (вероятность смерти на бесконечно малом отрезке времени) в определённый момент времени жизни – t ; R – параметр функции, отражающий первоначальный уровень смертности; k – коэффициент функции Гомперца, задающий рост смертности с возрастом; e – основание натурального логарифма.

Формула Гомперца была взята нами за основу при обосновании математической модели старения и анализа взаимоотношений между смертью организма и смертью (элиминацией) клеток. Эта модель была также проверена на полученных ранее данных о возрастной численности клеток в эндотелии роговицы [1, 2].

Результаты исследований и их обсуждение.

В представленной выше формуле (1), являющейся уравнением экспоненциального роста смертности, лежит глубокий биологический смысл: старение есть результат потери нестареющих элементов, образующих стареющий объект (на это же намекал Сократ). Конечно, в 19 веке подобный тезис не мог быть выражен в медико-биологической форме, так как микроструктуру объектов только предстояло изучить. Поэтому Гомперц рассматривал старение с позиции физического явления, где вероятность смерти прямо зависит от способности объекта противостоять разрушающим факторам. Потеря этой способности, а для биологического объекта это ни что иное как жизнеспособность, является главным результатом старения. Понятие жизнеспособность близко по своей сути к потенциальной энергии, так как отражает весь объём материальной структуры – потенциал, заложенный в организме и призванный обеспечить ту или иную продолжительность его жизни.

С позиции современного уровня знаний можно говорить, что данный потенциал заключён в совокупности клеток и всего того, что в них заложено. Так, если говорить о необновляющихся тканях, представленных постмитотическими клетками (а именно эти ткани и органы выполняют основные жизнеобеспечивающие функции), то, исходя из формулы Гомперца, потерю их жизнеспособности можно представить формулой:

$$V_t = V_0 \exp(-kt), \text{ или } V_t = V_0 e^{-kt} \quad (2)$$

где V – жизнеспособность (от *vita* – жизнь) в начальном (V_0) и конечном (V_t) моменте времени жизни – t ; k – здесь коэффициент взят со знаком минус так как показывает убывание жизнеспособности пропорционально самой себе; e – основание натурального логарифма.

Формула (2) вытекает из закона Гомперца и в равной мере может считаться формулой старения, как организма, так и образующих его структур: органов, тканей и т.д., так как все они содержат материальные носители жизнеспособности, теряемой с возрастом. Вместе с тем, несмотря на то, что формула (2) естественным образом выводится из закона Гомперца, она никогда прежде не заявлялась. Это можно объяснить тем, что входящие в неё символы до сих пор нельзя было наполнить каким-либо медико-биологическим смыслом, т.е. без знания сути старения, нельзя позиционировать V_0 или V_t с какой-либо биологической структурой. Однако даже незнание причины старения не мешает провести анализ формул (1) и (2), который позволяет сделать важный вывод медико-биологического значения.

Так, исходя из формулы (2), потерю жизнеспособности, т.е. старение любой ткани, образуемой постмитотическими клетками, можно представить схемой, показанной на **рис. 1**. Согласно этой схеме, соответствующей математической модели старения, представленной формулой (2), потеря жизнеспособности (указана стрелками) уменьшается по мере своего убывания. Только при таком условии коэффициент k не меняет своего значения. В противном случае формула (1) теряет смысл. Как видно из схемы на **рис. 1**, количество клеток в ходе старения не изменяется, т.е. старение происходит за счёт потери жизнеспособности самими клетками. Иначе говоря, согласно этой модели, старение ткани есть результат старения образующих её клеток.

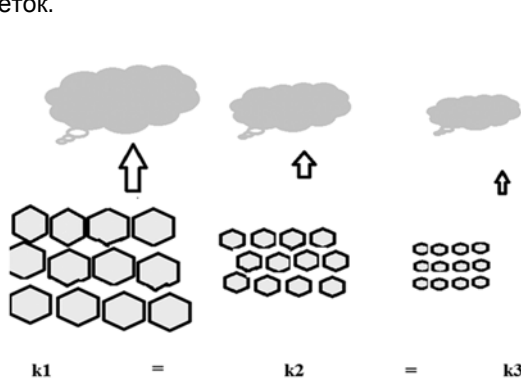


Рис. 1. Схема иллюстрирует потерю жизнеспособности в результате старения клеток при сохранении их численности

Хотя данная схема согласуется с законом Гомперца, нетрудно заметить, что она противоречит реальным фактам, т.е. безвозвратной потери клеток в процессе старения, наблюдаемой во многих органах и тканях и описанной как одно из проявлений возрастной атрофии.

С другой стороны, если принять, что клетки не только стареют, но и погибают по причине старения, то потеря жизнеспособности должна будет происходить согласно иной схеме (**рис. 2**). Здесь стрелки указывают как на потерю самих клеток, так и на потерю жизнеспособности, которая в них заключена. В этом случае потеря жизнеспособности будет нарастать с возрастом, т.е. не будет пропорциональна самой себе, и коэффициент k не будет константой, а будет зависеть от возраста, что противоречит математическому закону Гомперца, который, как известно, более столетия с успехом применяют на практике для изучения демографической и популяционной динамики.

Таким образом, математический взгляд на проблему старения подводит к мысли, что старение тканей, представленных постмитотическими клетками, не может быть результатом старения образующих их клеток. Точнее говоря, если клетки стареют – они не могут элиминироваться по причине возрастных изменений. Так как математическая модель, представленная формулой (1), проверена многолетней практикой, у нас нет оснований заменять её более сложной математической моделью, которая бы соответствовала схеме 2, но не соответствовала бы реальной демографической и популяционной динамике. Иначе говоря, нельзя построить математическую модель старения необновляющихся тканей, исходя из старения и возрастной элиминации образующих их клеток.

Вместе с тем, факт потери клеток в тканях в процессе старения вполне согласуется с математическим законом Гомперца, если всё это представить в

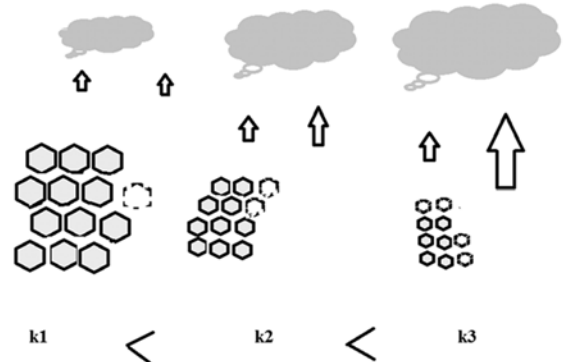


Рис. 2. Схема иллюстрирует потерю жизнеспособности в результате старения клеток, сопровождающегося их элиминацией (смертью) по причине указанного старения

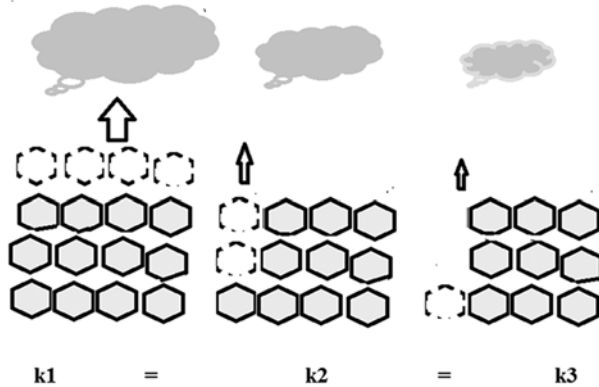


Рис. 3. Схема ілюструє втрату життєспроможності в результаті вікст-незалежної елімінації кліток в тканинах

виде схеми на **рис. 3**. На цій схемі зменшення життєспроможності відбувається пропорційно самій собі (коефіцієнт k залишається константою, як це випливає з закону Гомперца). Однак, в отличие від схеми на **рис. 1**, все це обумовлено самою динамікою втрати (елімінації) кліток з віком, а не втратою ними міфическої життєвої сили, як це передбачається існуючим представленням про старіння. Інакше кажучи, якщо втрата кліток в необновляючихся тканинах реально має місце, то відбувається вона повинна в відповідності з формулою (2), т.е. формула старіння тканини – це формула вікст-незалежної елімінації утворюючих її кліток.

Відповідність схеми на **рис. 3** і формули (2) реальної динаміки втрати кліток з віком було продемонстровано нами на прикладі ендотеліа роговиці [2, 3].

Так, на відрізку, що охоплює основну частину вікстних змін організму (від 20 до 70 років), ймовірність смерті ендотеліальних кліток (елімінації) не зростає, а зберігається приблизно на одному рівні. Інакше кажучи, на тому відрізку часу, де відбувається неуклонний ріст ймовірності (інтенсивності) смерті, ендотелі роговиці демонструє, що його клітки елімінуються також, як відбувається втрата життєспроможності за законом Гомперца, т.е. не в залежності від віку, а пропорційно власній чисельності (це демонструє схема на **рис. 3**). При цьому коефіцієнт смертності на всьому вікстному проміжку не має тенденції до зростання, т.е. зберігає властивості константи в відповідності з формулою (1).

Висновки. Використання математическої моделі старіння, заснованої на законі смертності Гомперца, дозволяє провести аналіз фактических даних, що відображають динаміку кліточної чисельності. В частині, на прикладі вікст-

них змін щільності (чисельності) кліток в ендотеліа роговиці ми маємо можливість побачити реальну модель старіння організму, в основі якої лежить вікст-незалежна втрата кліток – стохастический механізм елімінації кліток з тканинної системи, не зв'язаний з старінням самих кліток. Таким чином клітки, що знаходяться в складі тканинної системи, піддаються елімінації без попереднього старіння, т.е., по суті, перебуваючи в фізіологіческих умовах, цей питання потребує окремого обговорення. Однак незнання механізму не впливає на суть справи, так як дана модель старіння підтверджується, з однієї сторони, математическим законом, заснованим на демографіческих спостереженнях, з іншої сторони, динамікою елімінації ендотеліальних кліток, що виявляється з допомогою ендотеліальної мікроскопії.

Поступенна втрата ендотеліальних кліток веде до зниженню функціональних і адаптаційних здібностей роговиці, що в кінці кінців може завершитися повною втратою функції, т.е. функціональною смертю даної тканини, про що добре відомо в офтальмології. При цьому втрата кліток не обумовлена їх віком, т.е. не зв'язана з передбачуваним (але не доведеним!) кліточним старінням.

Ітак, все сказане вище свідчить, що старіння організму – це старіння тканин, не являючесь результатом старіння утворюючих їх кліток. Щоб прийняти цей тезис, необхідно відмовитися від догматического погляду на старіння, який звичайно асоціюється з старінням людини, і що намагаються перенести на клітку. Відмовившись від математического принципу, ми повинні намагатися аналізувати медико-біологіческі дані з позиції точної науки, а не заганяти їх в догматическі рамки.

Перспективи дальніших досліджень. Математический підхід до вивчення вікстної елімінації кліток ендотеліа роговиці дозволив отримати формулу, логічески випливаючу з закону Гомперца. З допомогою цієї формули старіння роговиці можна представити як розпад тканинної системи, з тією ж закономірністю, що характерна для ще одного не менш загадкового явища природи – радіоактивного розпаду. На основі даної формули можна розраховувати продовжителісність життя, в т.ч. максимально можливу. Однак для цього необхідно буде отримати аналогічні фактическі дані про динаміку кліточної чисельності в тканинних системах, забезпечуючих скоротителісність серця і інші життєобеспечуючі функції, які поки мають лише для ендотеліа роговиці.

References

1. Artemov AV. Fenomen vozrast-nezavisimoy poteri kletok endoteliya rogovitsy kak otrazhenie universalnogo mekhanizma stareniya. *Problemy stareniya i dolgoletiya. Tezisy V kongressa gerontologov i geriatrov Ukrainy, Kiev 12-14 oktyabrya 2010.* 2010; 19 (3): 221. [Russian].
2. Artomov OV, Buryachkovskiy ES. Tryvalist zhyttya tkanynoi systemy v aspekti matematychnoho zakonu starinnya. *Dosyahnennya biolohii ta medytsyny.* 2017; 1 (29): 10-3. [Ukrainian].
3. Artemov AV, Buryachkovskiy ES. Printsip raschyota maksimalnoy prodolzhitel'nosti zhizni. *Ukrayinskiy zhurnal meditsini, biologiyi ta sportu.* 2017; 4 (6): 137-41. [Russian]. <https://doi.org/10.26693/jmbs02.04.137>.
4. Gavrilov LA, Gavrilova NS. *Biologiya prodolzhitel'nosti zhizni.* M: «Nauka», 1991. 280 s. [Russian].
5. Gompertz B. On the nature of the function expressive of the law of human mortality and on a new mode determining life contingencies. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London.* 1825; 115: 513-85. <https://doi.org/10.1098/rstl.1825.0026>.

УДК 611.018.74.002.25:616.1-003.87

СТАРІННЯ:

ВІДМІННІСТЬ МІЖ СМЕРТЮ КЛІТИН

І СМЕРТЮ ОРГАНІЗМА З ПОЗИЦІЇ МАТЕМАТИЧНОЇ МОДЕЛІ

Артьомов О. В., Бурячківський Е. С.

Резюме. Смерть клітин в організмі, що старіє не викликає сумніву і, за замовчуванням, визнається наслідком старіння самих клітин. Однак тут присутній парадокс, який не був помічений раніше: смерть клітин, які є постійними структурними елементами тканин і органів, не припустима з позиції математичного закону, що характеризує динаміку популяційної смертності.

Використання математичної моделі старіння, що ґрунтується на законі смертності Гомперца, дозволяє провести аналіз фактичних даних, що відображають динаміку клітинної чисельності. Зокрема, на прикладі вікових змін щільності (чисельності) клітин в ендотелії рогівки можна оцінити реальну модель старіння організму, в основі якої лежить вік-незалежна втрата клітин – стохастичний механізм елімінації клітин з тканинної системи, не пов'язаний зі старінням самих клітин.

Ключові слова: старіння, математична модель.

UDC 611.018.74.002.25:616.1-003.87

Age:

**Distinction between Death and Organism Cells
from the Positions of the Mathematical Model**

Artemov A. V., Buryachkovsky E. S.

Abstract. In nature there is nothing eternal, and the death of any living being is perceived as for granted. Nevertheless, aging, which is the main reason for this, remains one of the mysteries of natural science, because through the inevitability of the death of organisms it is difficult to explain the infinity of life on the whole.

This paradox is known from ancient times, as evidenced by one of Socrates' dialogues: «if everything that had been involved in life grew old, and if it died, it would remain dead and not come to life again, is it not absolutely clear that in the end everything would be dead and life would disappear». In other words, natural science from ancient times meant that the aging organism must contain ageless elements, i.e. there must be a level of structural organization that ensures the infinity of life.

This philosophical thought is metaphysical in its essence, since no actual evidence that an object cannot grow old can be proved. Indeed, if death is proved by the fact of the deceased's presence, then the absence of aging is an observer's problem, but not a proof that it is impossible in principle. This is important to consider when we address to aging of the cell.

The use of the mathematical model of aging, based on the Gompertz mortality law, allows an analysis of actual data reflecting the dynamics of cellular abundance. In particular, with the example of age-related changes in the density (number) of cells in the corneal endothelium, we have the opportunity to see a real model of aging of an organism based on age-independent cell loss – a stochastic mechanism for eliminating cells from the tissue system that is not associated with the aging of the cells themselves.

The question of how cells in the tissue system are eliminated without previous aging, that is, in fact, being in physiological conditions, requires special discussion. However, ignorance of the mechanism is not an obstacle to the creation of an aging model that relies both on a mathematical law based on demographic observations and on data on the dynamics of elimination of endothelial cells detected with endothelial microscopy.

Loss of endothelial cells leads to a decrease in the functional and adaptive abilities of the cornea, which in the end may result in complete loss of function, i.e. functional death of this tissue, as it is well known in ophthalmology. In this case, the loss of cells is not due to their age, i.e. is not associated with the alleged, although not proven, cellular aging.

Following the mathematical model, we can conclude that the aging of the body is the aging of tissues, which is not the result of the aging of the cells that form them. To accept this statement, it is necessary to renounce the dogmatic view of aging, which is usually associated with human aging, rectilinearly projected onto the cell. Starting from the mathematical principle, we should strive to analyze medical and biological data from the position of exact science, and not to drive them into the dogmatic framework.

The mathematical approach to the study of the age-related elimination of endothelial cells in the cornea allows one to obtain a formula by which the aging of the cornea can be represented as the disintegration of the tissue system, with the same pattern that is characteristic of the phenomenon of nature such as radioactive decay. Based on this formula, you can calculate the life expectancy, including the highest possible. However, for this, it will be necessary to obtain similar data on the dynamics of cell abundance in tissue systems that provide the contractile capacity of the heart and other life-supporting functions, which so far exist only for the corneal endothelium.

Keywords: aging, mathematical model.

Стаття надійшла 27.11.2017 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs03.01.221

УДК 616.31-082-084-057.36:30.621.33

Науменко К. Є., Бєліков О. Б.

АНКЕТУВАННЯ ВІЙСЬКОВОСЛУЖБОВЦІВ ЧЕРНІВЕЦЬКОГО ПРИКОРДОННОГО ЗАГОНУ ЩОДО РІВНЯ НАДАННЯ СТОМАТОЛОГІЧНОЇ ДОПОМОГИ

Вищий державний навчальний заклад України
«Буковинський державний медичний університет», Чернівці, Україна

knaumenko1992@gmail.com

На боєздатність військовослужбовців впливає велика кількість факторів, одним з яких є рівень надання стоматологічної допомоги. Дослідження щодо рівня надання стоматологічної допомоги військовослужбовцям Збройним Силам України є суперечливими та малочисельними, що зумовлює актуальність проведених досліджень.

З метою визначення рівня надання стоматологічної допомоги проведено анкетування 113 військовослужбовців Чернівецького прикордонного загону: 30 чоловік строкової та 83 контрактної форми служби, з них – 91 чоловіків і 22 жінки віком від 18 до 45 років.

В результаті анкетування встановлені проблемні питання надання стоматологічної допомоги, її періодичність, доступність, а також якість та рівень навчання правил гігієни ротової порожнини, а саме: правил чистки зубів, необхідності застосування додаткових індивідуальних заходів гігієни ротової порожнини, що вказує на недостатню просвітницьку роботу лікаря-стоматолога. Також одним із факторів, який погіршує гігієну ротової порожнини і призводить до розвитку захворювань тканин пародонта є шкідлива звичка тютюнопаління, яка виявлена у 52,21% респондентів. Крім того виявлені фактори, що впливають на якість надання стоматологічної допомоги: недостатнє оснащення стоматологічного кабінету, неповний асортимент стоматологічних послуг, а також морально застаріле стоматологічне обладнання.

Ключові слова: військовослужбовці, стоматологічна допомога, рівень, анкетування.

Зв'язок з науковими програмами, планами, темами. Запропоноване дослідження є фраг-

ментом комплексної науково-дослідної роботи кафедри ортопедичної стоматології Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет» «Мультидисциплінарний підхід до діагностики, лікування та профілактики основних стоматологічних захворювань зі збереженням регенеративних властивостей тканин і відновлення протетичних властивостей анатомічних структур у мешканців Північної Буковини», № держ. реєстрації 0116U002929.

Вступ. Незважаючи на велику кількість досліджень, нових засобів профілактики та лікування простежується тенденція до погіршення стану стоматологічного здоров'я різних декретованих груп населення, в т.ч. і військовослужбовців. Попри те, що етіологія і патогенез основних стоматологічних захворювань багато в чому загальновідомі, на сьогоднішній день у всьому світі численні дослідження висвітлюють цю проблему з різних сторін [1, 2, 5, 6].

Професійні шкідливості, соціально-гігієнічні фактори, шкідливі звички та саме головне недостатній рівень надання своєчасної медичної допомоги істотно впливає на динаміку і структуру захворюваності серед військовослужбовців, в тому числі стоматологічної. Організація і проведення своєчасних лікувально-профілактичних заходів серед військовослужбовців складає одне з основних завдань медичної служби, так як головною вимогою до військовослужбовців є боєздатність [4, 7, 8].

Дослідження, що характеризують рівень і структуру основних стоматологічних захворювань у Збройних Силах України є не чисельними, однак, безумовно, актуальними, оскільки стоматологічне здоров'я є важливою складовою загального рівня здоров'я військовослужбовців [3].

Мета дослідження. На основі анкетування оцінити стан надання стоматологічної допомоги військовослужбовцям Чернівецького прикордонного загону.

Матеріали і методи дослідження. Дослідження проведено на базі в/ч 2195 Чернівецького прикордонного загону. Збір інформації щодо контингенту військовослужбовців та рівня надання стоматологічної допомоги на різних етапах проходження військової служби здійснювали на основі спеціально розробленої анкети. Для встановлення категорії військовослужбовців та рівня надання їм стоматологічної допомоги проведено анкетування 113 військовослужбовців Чернівецького прикордонного загону контрактної та строкової служби віком від 18 до 45 років.

Результати дослідження та їх обговорення. В результаті аналізу анкет було з'ясовано, що 83 (73,45%) військовослужбовця були за контрактною формою служби, 30 (26,56%) – строкової служби. Вік військовослужбовців строкової служби в середньому становив $21,9 \pm 1,9$ років, а військовослужбовців контрактної служби (19–24 р., 25–30 р., 30–35 р. і 35 р. і старше) – $29,9 \pm 3,4$ років. За статтю серед 113 військовослужбовців було 91 (80,53%) чоловік і 22 (19,46%) – жінки. Також із даних анкет було з'ясовано місце призову респондентів на військову службу. Кількість військовослужбовців, які були призвані на військову службу із Чернівців та Чернівецької області становила 71 (66,83%), а з інших областей України – 42 (37,16%) респондента.

При аналізі надання стоматологічної допомоги були враховані наступні критерії: надання її за місцем проживання, періодичність, об'єм і вид стоматологічної допомоги. Із 113 респондентів на питання «Чи надавалась стоматологічна допомога за місцем проживання?» 99 % відповіли «так» і тільки 1% – «ні». За періодичністю звертання до лікаря-стоматолога респонденти розподілились наступним чином: 1 раз на пів року – 38 (33,92%) військовослужбовців, 1 раз на рік – 33 (29,46%) і 1 раз на два роки – 41 (36,60%) анкетованих. Тобто найбільше зверталось за стоматологічною допомогою військовослужбовців за мешканням 1 раз на пів року та 1 раз на два роки, що наочно представлено на рис. 1.

За об'ємом наданої стоматологічної допомоги з'ясовано, що 51 (45,53%) респонденту була надана терапевтична стоматологічна допомога, 25 (22,32%) – видалення зубів, 17 (15,17%) – ортопедична чи ортодонтична допомога. 19 (16,96%) військовослужбовців не назвали об'єм наданої стоматологічної допомоги.

При аналізі надання стоматологічної допомоги військовослужбовців строкової служби нас цікавив рівень її надання на призовному пункті. Тому на питання «Чи отримували Ви допомогу на призовному пункті?» із 30 військовослужбовців сім (22,33%)

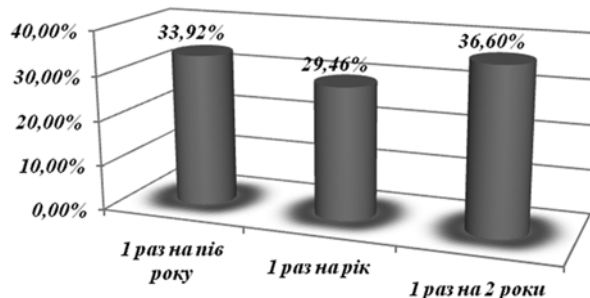


Рис. 1. Звертання військовослужбовців за стоматологічною допомогою за місцем проживання

відповіли «так», в той час як 23 (76,66%) дали негативну відповідь. При характеристиці об'єму наданої допомоги було з'ясовано, що у семи випадках було проведено лікування зубів, у двох – їх видалення, але при цьому в жодному випадку не було застосовано рентгенологічне обстеження. Двом військовослужбовцям при видаленні зубів застосовувалось знеболення.

Наступні графі анкети стосувалися надання стоматологічної допомоги безпосередньо на території військової частини.

Але в даній ситуації також простежується тенденція, як і на попередньому звертанні за стоматологічною допомогою до призову на військову службу (рис. 1). Тому на питання «Чи отримуєте Ви стоматологічну допомогу в теперішній час?» стверджувально відповіло тільки 26 (23,00%) військовослужбовців, в той час як негативну відповідь дали 87 (76,99%) респондентів. При аналізі періодичності звертання за стоматологічною допомогою (рис. 2) була встановлена наступна картина: 1 раз на рік звернулось 43 (37,16%) військовослужбовця, 1 раз у 2 роки – 37 (32,74%) і рідше – 33 (29,20%).

При оцінці якості надання стоматологічної допомоги відповіді респондентів розподілились наступним чином: 31 (27,43%) військовослужбовець оцінив її на «відмінно», 25 (22,12%) – на «добре»,

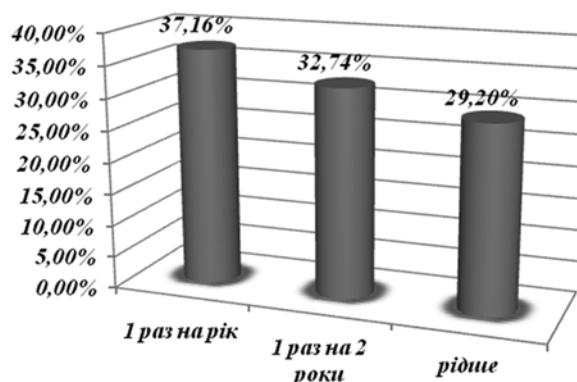


Рис. 2. Звертання військовослужбовців за стоматологічною допомогою за місцем служби

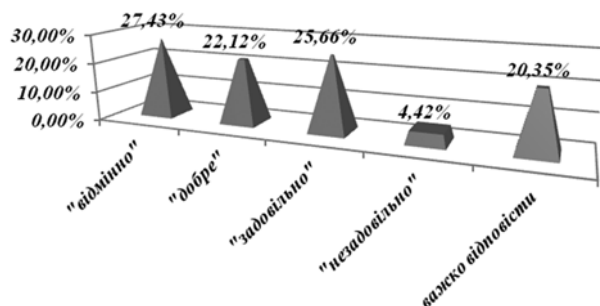


Рис. 3. Якість надання стоматологічної допомоги

29 (25,66%) – на «задовільно», п'ять (4,42%) на «незадовільно», а 23(20,35%) взагалі її не оцінили (рис. 3).

Основною причиною негативної відповіді анкетованих на це питання було недостатнє оснащення стоматологічного кабінету, неповний асортимент стоматологічних послуг, а також морально застаріле стоматологічне обладнання.

При аналізі форми прийому лікаря-стоматолога ми також не знайшли однозначної відповіді. Тільки сім (6,19%) військовослужбовців вказали на її планово-профілактичний характер, в той час як 106 (93,80%) – про надання стоматологічної допомоги за зверненням. Задоволені графіком роботи лікаря-стоматолога 74 (65,48%) військовослужбовців, незадоволені – три (2,65%), а 36 (31,85%) – мали утруднення при відповіді на це питання. На питання анкети щодо годин прийому лікаря-стоматолога ми отримали зовсім інші результати: 70 (61,94%) респондентів відповіли, що не знають, а 43 (38,05%) не вказали чіткий графік роботи лікаря-стоматолога.

Велике значення для профілактики стоматологічних захворювань мають навички санітарно-гігієнічного виховання, серед яких є використання засобів індивідуальної гігієни ротової порожнини. Із даних анкети нами з'ясовано, що не всі військовослужбовці володіють правилами чистки зубів. Так, 73 (64,60%) респондента відповіли, що чистять зуби до їди, а 40 (35,39%) – після їди. На правильні рухи щітки вказали тільки 45 (36,58%) військовослужбовців, а 68 (60,17%) мали утруднення на це питання. При цьому 89 (78,76%) військовослужбовців відповіли, що як засіб індивідуальної гігієни вони використовують тільки зубну пасту, 24 (21,23%) вказали на використання додаткових засобів гігіє-

ни, а саме: ополіскувачів та в поодиноких випадках флосів. На періодичність чищення зубів «2 рази на день» вказали 66 (58,40%) військовослужбовців, в той час як 47 (41,59%) відповіли, що вони чистять зуби 1 раз на день. При чому відповіді були неоднорідні: одні чистять зранку, інші – у вечері.

Таким чином результати анкетування доводять, що не всі військовослужбовці дотримуються правил гігієни ротової порожнини, а саме правил чистки зубів, необхідності застосування додаткових індивідуальних заходів гігієни ротової порожнини, що вказує на недостатню просвітницьку роботу лікаря-стоматолога.

Також для з'ясування наявності шкідливих звичок у військовослужбовців до анкети нами було введено питання про тютюнопаління. При аналізі анкет було встановлено, що 59 (52,21%) респондентів палять цигарки, а 54 (47,78%) – тютюнопаління заперечували. Серед 59 респондентів, які дали стверджувальну відповідь про тютюнопаління 24 (40,76%) вказали, що палять до 5-ти років, 22 (37,28%) – до 10-ти і 13 (22,03%) більше 10-ти років. Серед них 16 (27,11%) викурюють за день менше однієї пачки, 37 (62,71%) – 1 пачку в день і шість (10,16%) – більше 1 пачки в день.

Отже із результатів анкетування видно, що шкідлива звичка тютюнопаління також є одним із факторів, який погіршує гігієну ротової порожнини і призводить до розвитку захворювань тканин пародонта.

Висновки

1. Проведене анкетування дозволило з'ясувати проблемні питання надання стоматологічної допомоги військовослужбовцям Чернівецького прикордонного загону, а саме: її періодичність, доступність, якість та рівень санітарно-просвітницької роботи.
2. Низький рівень планово-профілактичних оглядів, недостатнє забезпечення, малий асортимент стоматологічних послуг та морально застаріле обладнання призводять до надання стоматологічної допомоги тільки за звертанням і в основному при виникненні невідкладних станів, які знижують боєздатність військовослужбовців.

Перспективи подальших досліджень. Планується проведення стоматологічного обстеження військовослужбовців на предмет виявлення структури стоматологічних захворювань, рівня гігієни ротової порожнини та рівня надання попередньої стоматологічної допомоги, її повноти та оцінки якості.

References

1. Klymov AS, i dr. O sovershenstvovanny ambulatornoj stomatologicheskoy pomoshhy voennoslužhashhym yz chysla molodogo popolneniya. *Voenno-medycynskyi zhurnal*. 2013; 334 (3): 4-11. [Russian].
2. Lurin IA, ta in. Suchasni pidhody do provedennja poglyblyenyh medychnyh ogljadiv vijs'kovoslužhbovciv Sluzhby Bezpeky Ukraine. *Med perspektyvy*. 2013; 18 (4): 104-7. [Ukrainian].
3. Nykorjak GI. Riven' nadannja stomatologichnoi' dopomogy vijs'kovoslužhbovcjam (za danymy anketuvannja). *Bukovyn med visn*. 2013; 17 (2): 190-2. [Ukrainian].
4. Prokhvatilov GI, i dr. Kharakteristika stomatologicheskoi zaboлеваemosti lits prizyvnoho vozrasta. *Vestn Ros voen-med akad*. 2009; 1 (25): 236-7. [Russian].

5. Sivashhenko PP. O sovershenstvovanii metodov izuchenija zdorov'ja voennosluzhashchih. *Voен-med zhurn.* 2013; 334 (10): 56-7. [Russian].
6. Sivashhenko PP, i dr. Novye podhody k kompleksnoj ocenke sostojaniya zdorov'ja voennosluzhaschih. *Voен-med zhurn.* 2013; 334 (5): 13-8. [Russian].
7. Slivkin AA. *Izuchenie stomatologicheskoi zabolevaemosti voennosluzhashchikh po prizyvu, vnov' pribyvshikh v voinskuyu chast'*: avtoref. dis. ... kand. med. nauk, Abstr. PhD. (Med.). St Petersburg, 2013. 19 s. [Russian].
8. Zelinskii MV, Kiselev SN. K voprosu o sostoyanii stomatologicheskogo zdorov'ya i putyakh optimizatsii stomatologicheskoi pomoshchi studentam srednespetsial'nykh i vysshikh uchebnykh zavedenii zheleznodorozhnogo transporta. *Vestn obshch zdorov'ya i zdravookhraneniya Dal'nego Vostoka Rossii.* 2014; 1: 1. [Russian].

УДК 616.31-082-084-057.36:30.621.33

АНКЕТИРОВАНИЕ ВОЕННОСЛУЖАЩИХ ЧЕРНОВИЦКОГО ПОГРАНИЧНОГО ОТРЯДА ОТНОСИТЕЛЬНО УРОВНЯ ОКАЗАНИЯ СТОМАТОЛОГИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ

Науменко Е. Е., Беликов А. Б.

Резюме. На боеспособность военнослужащих влияет большое количество факторов, в частности уровень оказания стоматологической помощи. Исследования уровня оказания стоматологической помощи военнослужащим Вооруженных Сил Украины являются спорными и малочисленными, что обуславливает актуальность проведенных исследований.

С целью определения уровня оказания стоматологической помощи проведено анкетирование 113 военнослужащих Черновицкого пограничного отряда: 30 человек срочной и 83 контрактной формы службы, из них – 91 мужчина и 22 женщины в возрасте от 18 до 45 лет. В результате анкетирования установлены проблемные вопросы оказания стоматологической помощи, ее периодичность, доступность, а также качество и уровень обучения правилам гигиены полости рта, а именно: правил чистки зубов, необходимости применения дополнительных индивидуальных средств гигиены полости рта, что указывает на недостаточную просветительскую работу врача-стоматолога. Также одним из факторов, ухудшающих гигиену полости рта и приводящих к развитию заболеваний тканей пародонта, является вредная привычка – курение, выявленное у 52,21% респондентов.

Кроме того выявлены факторы, влияющие на качество оказания стоматологической помощи: недостаточное оснащение стоматологического кабинета, неполный ассортимент стоматологических услуг, а также морально устаревшее стоматологическое оборудование.

Ключевые слова: военнослужащие, стоматологическая помощь, уровень, качество, анкетирование.

UDC 616.31-082-084-057.36:30.621.33

QuesTioning of the Military Personnel of the Chernivtsi Boundary Group Concerning the Level of Rendering the Dental Care

Naumenko K., Belikov A.

Abstract. The fighting capacity of the military personnel is influenced by a large number of factors among which there is a level of rendering the dental care. There are few researches of level of rendering the dental care to the military personnel of the Armed Forces of Ukraine. Moreover, the problematic is disputable which causes great attention to the conducted research.

Materials and methods of the research. For the purpose of determination of level of rendering dental care we carried out the questioning of 113 military men of the Chernivtsi boundary group, 30 people urgent and 83 contract forms of service, 91 men and 22 women aged from 18 up to 45.

Results. As a result of questioning some problematic issues of rendering the dental care are established. Its frequency, availability, quality and level were such problematic issues. The quality of rendering the dental care by respondents was estimated differently. So, 31 (27,43%) military men estimated their dental care like "perfect", 25 (22,12%) – "well", 29 (25,66%) – "satisfactory", five (4,42%) military men said it was "unsatisfactory", and 23(20,35%) did not assess it at all.

Conclusions. The main reasons for the negative answer of the interviewed 50,43 ± 4,2% included: insufficient equipment of a dental office, incomplete range of dental services and also obsolete dental equipment. We also established that the level of dental care rendering was approximately identical both in the place of residence and at work. While analyzing forms of visiting the dentist, we saw that 93,80% of the military personnel indicated a form according to the address, and only 6,19% for its scheduled-preventive character.

Besides, we gathered information about respondents' oral cavity hygiene rules, namely: insufficient knowledge of tooth brushing rules and the need of application of additional individual resources of oral cavity hygiene. One factors which worsens oral cavity hygiene and leads to development of parodont tissues diseases is smoking, taped in 52,21% of respondents.

Keywords: military personnel, dental care, level, quality, questioning.

Стаття надійшла 12.11.2017 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs03.01.225

УДК 616.314.18-002-053(477.62)

*Удод А. А., Воронина А. С., Яковлева Н. Н.,
Рубайло В. В., Савинкова О. А.*

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ И ИНТЕНСИВНОСТЬ КАРИЕСА ЗУБОВ У ДЕТСКОГО НАСЕЛЕНИЯ ГОРОДА КРАМАТОРСКА

Донецкий национальный медицинский университет,
Краматорск, Донецкая область, Украина

annavoronina2812@gmail.com

В статье приведены результаты ретроспективного анализа показателей распространенности и интенсивности кариеса зубов у детей, проживающих в городе Краматорске Донецкой области, за период с 2006 по 2016 год. Учитывали результаты работы детских врачей-стоматологов в ходе санации организованных контингентов детского населения города, профилактических осмотров, проведенных в профильных лечебных учреждениях, и оказания стоматологической помощи по обращаемости в поликлиники. Обследовано 551876 детей в возрасте 3, 6, 12 и 15 лет. Результаты исследования показывают, что показатели распространенности и интенсивности кариеса зубов соответствует среднему уровню, который определяют рекомендации ВОЗ. Выявлены такие достоверные различия показателей, которые характерны для детей различных возрастных групп, в определенные временные периоды.

Ключевые слова: дети, зубы, кариес, распространенность, интенсивность.

Связь работы с научными программами, планами, темами. Данная работа является фрагментом НИР «Оптимизация современных подходов к диагностике, лечению, профилактике и реабилитации пациентов с заболеваниями органов полости рта и челюстно-лицевой области», № государственной регистрации 0116 У 004055.

Вступление. Стоматологическое здоровье, как известно, является одной из составляющих общесоматического здоровья человека [10, 12]. Высокий уровень распространенности стоматологических заболеваний среди взрослого и детского населения выдвигает сохранение стоматологического здоровья на первый план. До сегодняшнего дня наиболее актуальной проблемой современной стоматологии остается кариес зубов [4, 5, 10, 11]. Так, согласно данным Всемирной федерации стоматологов (FDI), уровень распространенности кариеса среди населения планеты продолжает расти и в некоторых странах и регионах превышает 90%

[6]. Эта неблагоприятная тенденция сохраняется и в Украине, где ситуацию осложняют ещё и социально-экономические факторы.

Высокий уровень распространенности и интенсивности кариеса зубов обусловлен отсутствием окончательного и однозначного решения вопросов этиологии этого заболевания и его эффективной массовой профилактики. В процессе развития кариеса зубов, по мнению исследователей, принимают участие множество различных факторов [2, 3, 11]. Многочисленные исследования связывают повышение уровня стоматологической заболеваемости населения с неблагоприятными факторами окружающей среды, в том числе загрязнением воды, почвы и воздуха вредными выбросами промышленных предприятий [1, 3, 9, 12]. Особенно чувствительны к воздействию негативных экологических факторов дети, поскольку у них не до конца сформирована иммунная, эндокринная и другие системы организма. Это, в свою очередь, влияет на развитие общесоматической патологии, на процесс созревания эмали зубов и, в известной степени, определяет её кариесрезистентность [1, 2, 3].

Известно, что приоритетным направлением в борьбе с любым заболеванием, в том числе с кариесом, является его профилактика. Эффективная кариеспрофилактическая работа включает не только регулярные массовые осмотры и плановую санацию, прежде всего, организованных контингентов населения, она должна быть комплексной и, в то же время, максимально индивидуализированной [8, 11]. Но, несмотря на увеличение в последние годы количества стоматологических лечебных учреждений, в основном, негосударственных форм собственности, большая часть пациентов обращается к врачу-стоматологу лишь в случае возникновения острой боли или при необходимости удаления зуба. Регулярные профилактические осмотры проходит менее 5% населения страны [5, 10]. Это связано с влиянием ряда неблагоприятных социально-экономических факторов, в том числе и в здравоохранении, а также

Таблиця – Количество обследованных детей г. Краматорска в 2006–2016 годах

Год	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	Всего
Количество обследованных (чел.)	66186	65989	62458	59597	57679	53235	54149	45455	33095	29356	24677	551876

невысокой эффективностью и предиктивным значением используемых массовых кариеспрофилактических мероприятий и программ, что, как следствие, вызывает скептическое к ним отношение.

В Краматорске, городе областного подчинения, который расположен на севере Донецкой области, концентрация крупных промышленных объектов, в том числе экологически небезопасных, является одной из самых высоких в Украине [7]. К сожалению, комплексные исследования относительно стоматологической заболеваемости его жителей к настоящему времени проведены не были.

Цель исследования – ретроспективный анализ показателей распространенности и интенсивности кариеса зубов у детей различного возраста, проживающих в г. Краматорске Донецкой области, за 11 лет.

Материал и методы исследования. Были проанализированы статистические отчеты о работе детской стоматологической службы г. Краматорска Донецкой области за период с 2006 по 2016 год. Учитывали данные, полученные в ходе работы детских врачей-стоматологов по санации организованных контингентов детского населения города, профилактических осмотров, проведенных в профильных лечебных учреждениях, и оказания стоматологической помощи по обращаемости детей в эти лечебные учреждения. За этот временной период было обследовано 551876 детей (табл.).

В ходе детального ретроспективного анализа данных исследования учитывали показатели распространенности и интенсивности кариеса зубов по индексам кп, КПУ+кп и КПУ у детей в возрасте 3, 6, 12 и 15 лет. Статистическую обработку результатов проводили с использованием стандартного пакета статистических программ для Microsoft Excel.

Результаты исследования и их обсуждение. Проведенный анализ показал, что распространенность кариеса у детей в возрасте от 3 до 15 лет, проживающих в г. Краматорске Донецкой области, в период с 2006 по 2016 год, в среднем, составила $54,27 \pm 1,90\%$, что, согласно известным рекомендациям ВОЗ, можно отнести к среднему уровню [13]. При этом максимальные показатели были зафиксированы в 2006 и 2007 году – $62,13 \pm 1,53\%$ и $62,63 \pm 1,61\%$ ($p > 0,05$), соответственно. В 2008 году был установлен достоверно ($p < 0,05$) самый низкий

за анализируемый период показатель распространенности кариеса, который составил $46,55 \pm 1,47\%$. На протяжении последующих четырех лет в период с 2009 по 2012 год распространенность кариеса постепенно увеличивалась от $52,25 \pm 1,49\%$ и $51,87 \pm 1,52\%$ в 2009 и 2010 году до $55,17 \pm 1,36\%$ и $56,85 \pm 1,42\%$ в 2011 и 2012 году, соответственно. Следующие три года показали постепенное снижение уровня распространенности данного заболевания до близкого к минимальному – $49,03 \pm 1,52\%$ в 2015 году (в 2013 и 2014 году эти показатели составили $55,90 \pm 1,37\%$ и $53,91 \pm 1,41\%$, соответственно). В 2016 году снова был установлен незначительный недостоверный ($p > 0,05$) рост данного показателя до $50,76 \pm 1,51\%$ (рис. 1).

Следует отметить, что за 11 лет максимально высокая распространенность кариеса была определена у детей 6 лет, у которых ее показатель был на уровне $69,95 \pm 2,12\%$ ($p < 0,05$), что, согласно рекомендациям ВОЗ, считается средним. Достоверно ($p < 0,05$) минимальным же он оказался у детей 3 лет – $26,95 \pm 1,39\%$ (низкий уровень распространенности кариеса по ВОЗ). У детей в возрасте 12 и 15 лет показатели средней распространенности кариеса в этот временной период отличались между собой незначительно – $59,55 \pm 1,54\%$ и $60,64 \pm 2,55\%$ ($p > 0,05$). Таким образом, распространенность кариеса у детей в возрасте 6 лет была в 2,6 раза выше, чем у трехлетних. Такое резкое увеличение распространенности кариеса у детей 6 лет, скорее всего, связано с ранним прорезыванием первых постоянных зубов и их вовлечением в кариозный процесс [2, 4, 11].

В целом, в отношении распространенности кариеса у детей в возрасте 3 лет в анализируемый

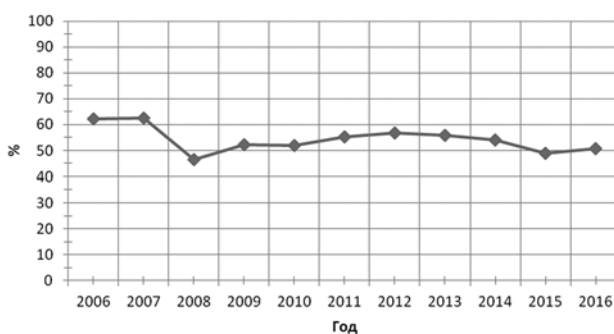


Рис. 1. Динамика показателя распространенности кариеса зубов у детей, проживающих в г. Краматорске, в 2006–2016 годах, %

период было установлено следующее. В 2006 году распространенность составила $25,61 \pm 1,27\%$, что соответствует низкому уровню по ВОЗ. Затем в 2007 году наблюдался достоверный ($p < 0,05$) рост этого показателя до практически максимального за данные 11 лет – $31,20 \pm 1,39\%$ (наиболее высокий показатель в 2016 году отличается лишь на $0,05\%$ – $31,25 \pm 1,36\%$). В следующем 2008 году зафиксировано резкое падение распространенности кариеса до минимального – $17,21 \pm 1,25\%$ ($p < 0,05$). На протяжении последующих 2009–2011 годов наблюдался достоверный ($p < 0,05$) рост этого показателя до $30,53 \pm 1,37\%$ в 2011 году (в 2009 и 2010 году показатель составил $20,21 \pm 1,36\%$ и $26,01 \pm 1,25\%$, соответственно). Далее следуют колебания исследуемого показателя: сначала 2012 год показал снижение распространенности кариеса до $26,80 \pm 1,39\%$, затем снова незначительный, но все же достоверный ($p < 0,05$) рост в течение последующих 2-х лет ($30,14 \pm 1,41\%$ и $30,52 \pm 1,38\%$ в 2013 и 2014 годах, соответственно) со снижением до $27,18 \pm 1,32\%$ в 2015 году и ростом до $31,25 \pm 1,36\%$, как уже указывалось, в 2016 году (между собой показатели различаются достоверно, $p < 0,05$) (рис. 2).

Несколько иной оказалась динамика показателей распространенности кариеса зубов у детей 6 лет. В этой возрастной группе было зафиксировано достоверное ($p < 0,05$) снижение распространенности данного заболевания от максимальных показателей $79,61 \pm 2,13\%$ и $82,72 \pm 2,11\%$ в 2006 и 2007 году, которые, кстати, свидетельствуют, в соответствии с рекомендациями ВОЗ, о высоком уровне, до близкого к минимальному показателю $66,93 \pm 2,12\%$ в 2008 году. В последующие 3 года уровень распространенности кариеса оставался стабильным: $67,62 \pm 1,95\%$; $67,73 \pm 2,08\%$ и $67,58 \pm 1,97\%$, соответственно, в 2009, 2010 и 2011 годах. Далее 2012 год был отмечен достоверным ($p < 0,05$) ростом показателя до достаточно высоко-

го – $74,94 \pm 2,13\%$. В период с 2013 по 2015 год установлено достоверное ($p < 0,05$) снижение распространенности кариеса у детей данной возрастной группы с $72,96 \pm 2,10\%$ в 2013 году до $59,47 \pm 1,95\%$ в 2015 году (в 2014 году – $68,43 \pm 1,98\%$). Завершающий анализ данных 2016 года показал незначительное повышение уровня до $61,84 \pm 2,08\%$ (рис. 2).

У детей в возрасте 12 и 15 лет были выявлены похожие тенденции в динамике показателей распространенности кариеса, которые колебались от высоких значений в 2006 и 2007 году ($68,32 \pm 1,53\%$ и $64,43 \pm 1,55\%$ у детей 12 лет и $75,03 \pm 2,53\%$ и $72,24 \pm 2,54\%$ у детей 15 лет) до достоверно ($p < 0,05$) самых низких в 2008 году ($51,01 \pm 1,48\%$ и $51,13 \pm 2,49\%$, соответственно возрасту детей) в обеих возрастных группах. Необходимо отметить, что и начальные, и минимальные показатели соответствуют среднему уровню распространенности кариеса зубов, что следует из рекомендаций ВОЗ. На протяжении последующих нескольких лет в период с 2009 по 2012 год в этих возрастных группах детей показатели распространенности кариеса разнонаправленно изменялись, оставаясь при этом примерно на том же уровне: в 2009 году они составили $65,02 \pm 1,54\%$ и $56,23 \pm 2,55\%$, соответственно; в 2010 году – $62,14 \pm 1,57\%$ и $51,73 \pm 2,54\%$; в 2011 году – $57,76 \pm 1,56\%$ и $65,03 \pm 2,56\%$; в 2012 году – $59,37 \pm 1,53\%$ и $66,42 \pm 2,55\%$ (во всех случаях показатели детей двух возрастных групп различаются достоверно, $p < 0,05$). И лишь в 2013 году они практически не отличались – $59,73 \pm 1,54\%$ и $60,95 \pm 2,47\%$ ($p > 0,05$). Однако в 2014 году у детей в возрасте 12 лет распространенность снизилась до $53,52 \pm 1,53\%$, а у пятнадцатилетних она, наоборот, возросла до $63,27 \pm 2,49\%$ (показатели различаются достоверно, $p < 0,05$). В 2015 и 2016 годах установлена разнонаправленная динамика этих показателей в обеих возрастных группах – до $56,21 \pm 1,49\%$ и $53,37 \pm 2,47\%$ и $57,86 \pm 1,57\%$ и $52,14 \pm 2,53\%$, соответственно (рис. 2).

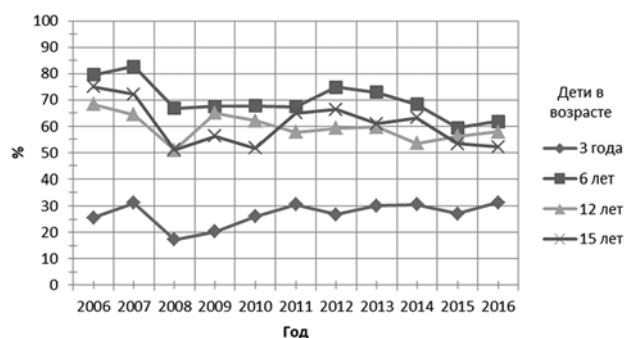


Рис. 2. Динамика показателя распространенности кариеса зубов у детей различного возраста, проживающих в г. Краматорске, в 2006–2016 годах, %

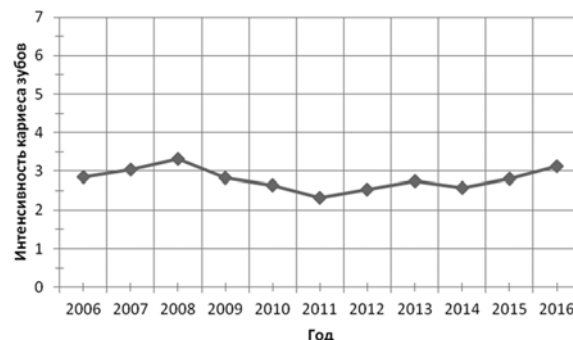


Рис. 3. Динамика показателей интенсивности кариеса зубов у детей, проживающих в г. Краматорске, в 2006–2016 годах

Определенный интерес представляют результаты анализа показателей интенсивности кариозного поражения зубов детей, проживающих в г. Краматорске. Так, средний индекс интенсивности кариеса зубов всех детей за анализируемые 11 лет составил $2,79 \pm 0,11$. При этом с 2006 по 2008 год показатель достоверно ($p < 0,05$) возрос от $2,85 \pm 0,12$ в 2006 году до максимального за весь период показателя $3,31 \pm 0,09$ в 2008 году (в 2007 году – $3,05 \pm 0,11$). На протяжении следующих 3 лет наблюдалось постепенное снижение интенсивности кариозного поражения от $2,83 \pm 0,10$ в 2009 году до $2,63 \pm 0,12$ в 2010 году ($p > 0,05$) и далее до самого низкого индекса за одиннадцатилетнее наблюдение – $2,32 \pm 0,13$ в 2011 году ($p < 0,05$). Последующие 2012 и 2013 годы показали незначительный, но достоверный (в сравнении показателей 2011 и 2013 годов, $p < 0,05$) рост данного показателя до $2,53 \pm 0,10$ и $2,75 \pm 0,12$, соответственно. Затем увеличение индекса интенсивности кариеса продолжилось до $2,80 \pm 0,13$ и $3,13 \pm 0,11$ в 2015 и 2016 годах, соответственно (различие показателей интенсивности кариозного процесса в 2013 и 2016 годах достоверно, $p < 0,05$), за исключением 2014 года, когда индекс был несколько ниже – $2,57 \pm 0,11$ (рис. 3).

В зависимости от возраста детей показатели интенсивности кариеса зубов оказались различными. Достоверно ($p < 0,05$) наибольшим, как и распространенность, индекс интенсивности был у детей 6 лет, в среднем, за 11 лет он составил $3,49 \pm 0,13$. Наименьшей интенсивность была у трехлетних детей – $2,21 \pm 0,14$ ($p < 0,05$). В возрастных группах детей 12 и 15 лет средние индексы интенсивности кариеса практически не отличались ($p > 0,05$) – $2,71 \pm 0,07$ и $2,78 \pm 0,08$, соответственно. Таким образом, к шестилетнему возрасту интенсивность кариозного поражения зубов у детей возрастает более, чем в 1,5 раза, и из низкой по классификации ВОЗ переходит в категорию средней. В более старшем возрасте наблюдается снижение интенсивности кариеса, что, возможно, связано с окончанием периода физиологической смены зубов и полным «уходом» ранее пораженных кариозным процессом временных зубов [3, 11].

У детей в возрасте 3 лет за анализируемый временной период была выявлена определенная динамика индекса интенсивности кариозного поражения зубов. Сначала зарегистрирован достоверный ($p < 0,05$) рост исходного показателя от $1,95 \pm 0,11$ в 2006 году (низкий уровень интенсивности по рекомендациям ВОЗ) до $2,74 \pm 0,15$ в 2009 году (средний уровень интенсивности по рекомендациям ВОЗ), в 2007 и 2008 году – $2,36 \pm 0,12$ и $2,72 \pm 0,14$, соответственно, затем также достовер-

ное ($p < 0,05$) и резкое уменьшение до очень низких по классификации ВОЗ показателей в 2011 году – $1,38 \pm 0,11$ (в 2010 году – $2,32 \pm 0,15$). Следующие 2012–2015 годы показали постепенное возрастание индекса интенсивности кариеса до $1,57 \pm 0,11$; $2,16 \pm 0,15$; $2,05 \pm 0,13$ и $2,23 \pm 0,12$, соответственно. Максимальный индекс зафиксирован в завершающем году исследования, в частности, в 2016 году показатель составил $2,85 \pm 0,16$ (отличие этого показателя от показателя 2015 года достоверно, $p < 0,05$) (рис. 4).

У детей 6 лет в период с 2006 по 2008 год наблюдались недостоверные ($p > 0,05$) колебания индекса интенсивности кариеса от $4,14 \pm 0,11$ в 2006 году до $4,03 \pm 0,14$ в 2007 году и далее до $4,28 \pm 0,12$ в 2008 году. Такие показатели соответствуют среднему уровню по рекомендациям ВОЗ. На протяжении последующих 3 лет установлено достоверное ($p < 0,05$) снижение данного показателя до минимального за анализируемые годы $2,97 \pm 0,13$ в 2011 году (в 2009 и 2010 годах – $3,47 \pm 0,12$ и $3,24 \pm 0,13$, соответственно). В период с 2012 по 2016 год зарегистрирован достоверный ($p < 0,05$) рост показателя от $3,08 \pm 0,10$ в 2012 году до $3,43 \pm 0,12$ в 2016 году (динамика показателей в другие годы за этот временной период была следующей: в 2013 году – $3,28 \pm 0,13$; в 2014 году – $3,18 \pm 0,11$; в 2015 году – $3,38 \pm 0,12$) (рис. 4).

У детей 12 и 15 лет показатели интенсивности кариеса в соответствующие годы были близкими. В этих двух возрастных группах детей наблюдался достоверный ($p < 0,05$) рост показателей от $2,63 \pm 0,08$ и $2,71 \pm 0,07$ в 2006 году до $3,01 \pm 0,10$ и $3,25 \pm 0,09$ в 2008 году (в 2007 году – $2,79 \pm 0,12$ и $3,02 \pm 0,08$, соответственно). В обеих группах детей уровень интенсивности кариозного поражения зубов можно оценить, в соответствии с рекомендациями ВОЗ, как средний. Далее у детей 12 лет в 2009 году зафиксировано достоверное ($p < 0,05$)

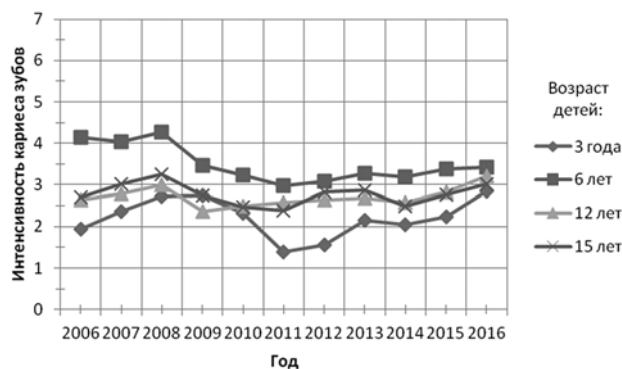


Рис. 4. Динамика показателей интенсивности кариеса зубов у детей различного возраста, проживающих в г. Краматорске, в 2006–2016 годах

резкое уменьшение показателя до $2,36 \pm 0,09$, после чего в течение следующих 7 лет постепенный рост с незначительными колебаниями от $2,49 \pm 0,08$ в 2010 году до $3,21 \pm 0,12$ в 2016 году (промежуточные показатели в 2011 году составили $2,57 \pm 0,08$; в 2012 году – $2,64 \pm 0,09$; в 2013 году – $2,69 \pm 0,07$; в 2014 году – $2,58 \pm 0,11$ и в 2015 году – $2,84 \pm 0,09$). У детей в возрасте 15 лет достоверное ($p < 0,05$) в сравнении с индексом в 2008 году уменьшение показателей интенсивности кариозного поражения зубов наблюдалось на протяжении 2009-2011 годов – $2,74 \pm 0,08$; $2,47 \pm 0,10$ и $2,38 \pm 0,07$, соответственно. После этого установлен достоверный ($p < 0,05$) рост до $2,84 \pm 0,09$ в 2012 году и $2,88 \pm 0,07$ в 2013 году. Затем вновь достоверные ($p < 0,05$) колебания: сначала спад в 2014 году до $2,49 \pm 0,11$, далее очередной рост показателей до $2,76 \pm 0,08$ и $3,02 \pm 0,09$, соответственно, в 2015 и 2016 году (рис. 4).

Выводы. Проведенный ретроспективный анализ за 2006-2016 годы показал, что в целом у детей, проживающих в городе Краматорске, распространенность и интенсивность кариеса зубов соответствует среднему уровню, который определяют рекомендации ВОЗ. В то же время, выявлены достоверные различия соответствующих показателей, которые характерны для детей различных возрастных групп, в определенные временные периоды.

Перспективы дальнейших исследований. В дальнейших исследованиях необходимо оценить эффективность массовых кариеспрофилактических мероприятий, которые проводились по различным алгоритмам и схемам среди детского населения города Краматорска, в том числе в организованных контингентах, и разработать подробные рекомендации по кариеспрофилактике для детей различного возраста с учетом анализа эффективности и возможной индивидуализации.

References

1. Bezvushko EV. Strukturno-funktsionalna rezystentnist emali u ditey, yaki prozhyvayut u riznykh umovakh navkolyshnoho seredovyscha. *Ukrainskyi stomatolohichnyi almanakh*. 2014; 3: 9-12. [Ukrainian].
2. Bidenko NV. Matematyko-statystychnye doslidzhennya zakonomirnostey vplyvu riznykh chynnykiv na rozvytok kariyesu zubiv u ditey vikom do 6 rokiv. *Naukovyi visnyk Natsionalnoho medychnoho universytetu imeni OO Bohomoltsya*. 2011; 4: 77-82. [Ukrainian].
3. Kaskova LF, Shepelya AV. Vplyv antenatalnykh ta postnatalnykh faktoriv na pokaznyky kariyesu tymchasovykh zubiv. *Ukrainskyi stomatolohichnyi almanakh*. 2009; 2: 42-6. [Ukrainian].
4. Kaskova LF, Pavlenkova OS. Urazhenist kariyesom postinykh zubiv u ditey 6-7 rokiv mista Poltav. *Innovatsiyni tekhnolohiyi v suchasniy stomatolohiyi: materialy naukovykh-praktychnoi konferentsiyi z mizhnarodnoyu uchastyu. Ivano-Frankivsk, 19-21 bereznya 2015 roku*. 2015: 69-71. [Ukrainian].
5. Klymenko VI, Smyrnova IV, Lyubomyrska TR. Analiz prychny zvertalnosti za stomatolohichnoyu dopomohoyu naselennya pratsездatnoho viku. *Medytsyna sohodni i zavtra*. 2013; 4 (61): 223-7. [Ukrainian].
6. Mazur IP. Vsesvitnya federatsiya stomatolohiv u formuvanni stratehiyi rozvytku stomatolohiyi. *Sovremennaya stomatolohyya*. 2017; 3 (87): 100-3. [Ukrainian].
7. Moskalyuk IV, Sakun NN, Nahornyuk VF. Ekolohichna sytuatsiya v Ukraini. *Visnyk Natsionalnoho tekhnichnoho universytetu "KhPI"*. Seriya: Mekhaniko-tekhnolohichni systemy ta komplekсы. 2017; 19: 141-7. [Ukrainian].
8. Ostapko OI. *Naukove obgruntuvannya shlyakhiv ta metodiv profilaktyky osnovnykh stomatolohichnykh zakhvoryuvan u ditey v rehionakh z riznym rivnem zabrudnennya dovkillia*: dis. ... doktora med. nauk, Abstr. Dr. Sci. (Med.). Kyiv; 2011. 36 s. [Ukrainian].
9. Petruniv VB. Poshyrenist ta intensyvnist kariyesu zubiv u ditey, yaki prozhyvayut na ekolohichno zabrudnennykh terytoriyakh. *Halytskyi likarskyi visnyk*. 2012; 193 (1): 92-5. [Ukrainian].
10. *Stomatolohichna dopomoha v Ukraini: statystychnyi dovidnyk*. Za red YuV Voronenka. Kyiv, 2016. 84 s. [Ukrainian].
11. *Terapevticheskaya stomatolohyya detskoho vozrasta*: ucheb yzdanye. Pod red prof LA Khomenko. K: Knyha plyus, 2007. 816 s. [Russian].
12. Khomenko LO, Ostapko OI, Bidenko NV, Holubyeva IM. Vplyv navkolyshnoho seredovyscha na stomatolohichne zdorov'ya ditey Ukrainy. *Medychna nauka Ukrainy*. 2016; 12 (1-2): 50-7. [Ukrainian].
13. *Oral health surveys: basic methods*. 5th ed. World Health Organization, 2013. Available from: http://www.who.int/oral_health/publications/9789241548649/en/.

УДК 616.314.18-002-053(477.62)

ПОШИРЕНІСТЬ І ІНТЕНСИВНІСТЬ КАРІЄСУ ЗУБІВ У ДІТЯЧОГО НАСЕЛЕННЯ МІСТА КРАМАТОРСЬКА

Удод О. А., Вороніна Г. С., Яковлева Н. М., Рубайло В. В., Савинкова О. А.

Резюме. У статті наведено результати ретроспективного аналізу показників поширеності та інтенсивності карієсу зубів у дітей, які проживають в місті Краматорську Донецької області, за період з 2006 по

2016 рік. Брали до уваги результати роботи дитячих лікарів-стоматологів в ході санації організованих контингентів дитячого населення міста, профілактичних оглядів, проведених у профільних лікувальних установах, і надання стоматологічної допомоги за зверненнями до поліклінік. Обстежено 551876 дітей у віці 3, 6, 12 і 15 років. Результати дослідження показують, що показники поширеності та інтенсивності карієсу зубів відповідає середньому рівню, який визначають рекомендації ВООЗ. Виявлено такі достовірні відмінності показників, які характерні для дітей різних вікових груп, в певні часові періоди.

Ключові слова: діти, зуби, карієс, поширеність, інтенсивність.

UDC 616.314.18-002-053(477.62)

Spreading and Intensity of Dental Caries in the Children of Kramatorsk

Udod O. A., Voronina H. S., Yakovleva N. M., Savynkova O. A.

Abstract. The most urgent problem of modern dentistry is dental caries. This is due to the influence of a number of unfavorable factors and the low effectiveness of the general caries preventive events and programs.

The purpose of the study is a retrospective analysis of the prevalence and intensity of dental caries in children of different ages living in the city of Kramatorsk, Donetsk region, for the period of 11 years.

Material and methods. We analyzed statistical reports on the work of the children's dental service in the city of Kramatorsk, Donetsk region for the period from 2006 to 2016. Taking into account the prevalence and intensity of dental caries in indices kp, KPU + kp and KPU in children aged 3, 6, 12 and 15 years. During this time period, 551876 children were examined.

Depending on the age of the children, the rates of tooth decay were different. Reliably ($p < 0.05$), the intensity index was the largest, as well as the prevalence, in children of 6 years, on average, over 11 years it was 3.49 ± 0.13 . The lowest intensity was for 3-year-old children – 2.21 ± 0.14 ($p < 0.05$). In the age groups of children of 12 and 15 years, the mean indices of caries intensity did not practically differ ($p < 0.05$) – 2.71 ± 0.07 and 2.78 ± 0.08 , respectively. Thus, by the age of six, the intensity of tooth decay in children is more than 1.5 times higher than in children, and from the low according to the classification, WHO is moving into the category of the middle. In the older age, a decrease in the intensity of caries is observed, which is possibly due to the end of the period of physiological change of teeth and the complete "withdrawal" of the temporary teeth previously affected by the carious process.

Results and discussion. It was found out that the prevalence of dental caries in children aged 3 to 15 years in the period from 2006 to 2016 was $54.27 \pm 1.90\%$, the index of caries intensity was 2.79 ± 0.11 , which, according to WHO recommendations, is considered an average. At the same time, the maximum prevalence of dental caries in children was recorded in 2007 – $62.63 \pm 1.61\%$, the minimum was in 2008 – $46.55 \pm 1.47\%$. Moreover, the index of caries intensity in 2008 was the highest – 3.31 ± 0.09 , the smallest was recorded in 2011 – 2.32 ± 0.13 .

Conclusions. The analysis showed that, in general, the prevalence and intensity of dental caries in children living in the city of Kramatorsk corresponds to the average level. At the same time, reliable differences of the corresponding indicators, which are characteristic for children of different age groups, are revealed in certain time periods. In future studies, it is necessary to evaluate the effectiveness of mass caries preventive activities that were carried out according to various algorithms and schemes among the children of Kramatorsk, including in organized contingents, and develop detailed recommendations for caries prevention for children of various ages, taking into account the analysis of effectiveness and possible individualization.

Keywords: children, teeth, caries, prevalence, intensity.

Стаття надійшла 11.11.2017 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

ПОГЛЯД НА ПРОБЕМУ

DOI: 10.26693/jmbs03.01.231

УДК 616.12-073.97:796.015.6

Полянська О. С.

РИЗИК РАПТОВОЇ СМЕРТІ У СПОРТСМЕНІВ: ЕЛЕКТРОКАРДІОГРАФІЧНІ КРИТЕРІЇ

ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет», Чернівці, Україна

okspolyan@ukr.net

Сучасний спорт високих досягнень потребує максимальної мобілізації функціональних резервів і компенсаторно-приспосувальних реакцій людини, а значні фізичні навантаження можуть призводити до патологічних змін на електрокардіограмі. Виявлені у спортсменів Сієтлські критерії у вигляді синусової брадикардії більше 30 уд./хв, неповної блокади правої ніжки пучка Гіса, деяких ознак ГЛШ, синдрому ранньої реполяризації шлуночків, еktopічний передсердний ритм, атріовентрикулярна блокада II ст. вважаються проявом адаптації до регулярного фізичного навантаження.

Патологічні зміни: інверсія зубця Т, повна блокада лівої ніжки пучка Гіса, порушення внутрішньошлуночкової провідності з тривалістю комплексу QRS >140 мс, патологія лівого передсердя, гіпертрофія правого шлуночка, синдром Вольфа-Паркінсона-Уайта, тривалість корегованого QT ≥470 мс у чоловіків і ≥480 мс у жінок, атріовентрикулярна блокада високого ступеня, ФП або тріпотіння передсердь, шлуночкова екстрасистолія високих градацій потребують призначення додаткового обстеження.

Ключові слова: раптова смерть, електрокардіографічні критерії, спортсмени.

В сучасному спорті високих досягнень тренувальний процес і змагальна діяльність призводять до максимальної мобілізації функціональних резервів і компенсаторно-приспосувальних реакцій людини. Під впливом значних фізичних навантажень у кожного спортсмена можуть фіксуватися відхилення показників інструментального обстеження поза нормальні величини. Аналіз смертельних випадків внаслідок гострого фізичного навантаження,

як серед спортсменів, так і серед осіб, які не займалися спортом вказує, що основною причиною смерті є захворювання серця, які були до фізичного навантаження і які виникли внаслідок фізичного перенапруження [1, 10, 18]. Щорічно від раптової серцевої смерті (РСС) помирає 1 з 200 тис. юних спортсменів, однак лише 20% випадків реєструються під час тренувань. Відомо, що ризик виникнення РСС у спортсменів в 5–10 раз вище, ніж у людей, які не займаються спортом [14]. За даними Міжнародного олімпійського комітету причиною у більш ніж 90% РСС нетравматичного характеру є серцево-судинні захворювання. Основними причинами РСС у атлетів у Західній Європі і США, є гіпертрофічна кардіоміопатія, аритмогенна дисплазія правого шлуночка, вроджені аномалії коронарних артерій, міокардити, ураження клапанів [3, 20].

Використання електрокардіографічного обстеження у 12 відведеннях дає можливість виявляти патологічні в серці, однак через подібність між деякими результатами ЕКГ, пов'язаними з фізіологічною адаптацією до тренувань та захворюваннями серця, інтерпретація ЕКГ у спортсменів часто є складним завданням [11, 15, 16, 17]. Існує позитивна кореляція між вищою інтенсивністю спорту та підвищенням поширеності патологічної ЕКГ [6]. За допомогою багатофакторного аналізу доведено, що інтенсивні тренування (IP 1.55, 1.18–2.03; $p = 0.002$) та міжнародний рівень змагань (OR 1.50, 95% ДІ 1.04–2.14; $p = 0.027$) були незалежними предикторами патологічної ЕКГ [8]. За даними [8, 16] серед обстежених 1072 осіб 21,8% спортсменів мали патологічну ЕКГ і 11,2% потребували ехокардіографічного обстеження, 1,7% – проведення стрес-тестів, 1,2% холтеровського моніторування

ЕКГ, 1,2% – магнітно-резонансних досліджень серця та інші – 0,4%

За даними консенсусу в Європейському журналі превентивної кардіології 2016 року до фізіологічних змін у спортсменів відносяться синусова брадикардія, синусова аритмія, надшлуночкова екстрасистолія, атріовентрикулярна блокада I ст, неповна блокада правої ніжки пучка Гіса, окремі критерії гіпертрофії лівого шлуночка (ГЛШ), синдром ранньої реполяризації шлуночків (СРПШ). До патологічних ознак на ЕКГ віднесено інверсію зубця Т, депресію сегмента ST, патологічні зубці Q, повну блокаду лівої ніжки пучка Гіса, порушення внутрішньошлуночкової провідності, відхилення електричної осі серця вліво, ознаки збільшення розмірів лівого передсердя, гіпертрофії правого шлуночка, синдром преекзитації, подовжений або вкорочений інтервал QT, синдром Бругада, брадикардію < 30/хв, передсердні чи шлуночкові тахіаритмії, часту шлуночкову екстрасистолію.

26–27 лютого 2015 року в Сієтлі, штат Вашингтон, США відбулося засідання міжнародної групи експертів з спортивної кардіології, генетичних захворювань серця та спортивної медицини з приводу стандартів інтерпретації ЕКГ у спортсменів. Виявлені у спортсмена критерії у вигляді синусової брадикардії більше 30 уд. за хв, неповної блокади правої ніжки пучка Гіса, деяких ознак ГЛШ, СРПШ, ектопічного передсердного ритму, атріовентрикулярної блокади II ст. вважаються проявом адаптації спортсмена до регулярного фізичного навантаження. Патологічні зміни: інверсія зубця Т, повна блокада лівої ніжки пучка Гіса, порушення внутрішньо-шлуночкової провідності з тривалістю комплексу QRS > 140 мс, патологія лівого передсердя, гіпертрофія правого шлуночка, синдром Вольфа-Паркінсона-Уайта, тривалість корегованого QT $\geq$ 470 мс у чоловіків і $\geq$ 480 мс у жінок, атріовентрикулярна блокада високого ступеня, ФП або тріпотіння передсердь, шлуночкова екстрасистолія високих градацій [7, 9] потребують призначення додаткового обстеження. Згідно Сієтльських критеріїв число патологічних ЕКГ у спортсменів вірогідно зменшилось [8, 16]. Значний інтерес представляють синдром СРПШ та зміни тривалості інтервалу QT для прогнозування виникнення РСС у спортсменів.

СРПШ – це електрофізіологічний феномен, який характеризується підйомом сегмента ST (точки j або хвилі з'єднання на низхідній частині зубця R) та поворотом електричної осі серця проти

годинникової стрілки по поздовжній осі. Підйом сегмента ST може поєднуватися при СРПШ із позитивними або негативними зубцями Т. Класифікація СРПШ запропонована Шуленіном С. Н. [5] враховує загальну кількість відведень, в яких виявляються ознаки j-point та j-wave. Вираженість синдрому визначається загальною кількістю відведень, в яких виявляються ознаки j-point та j-wave. Виявлення ознак СРПШ у 2–3 відведеннях ЕКГ відповідають I класу, в 4–5 відведеннях – II класу, 6 та більше відведень із СРПШ – III класу. Вважається, що цей синдром є проявом аномалії передсердно-шлуночкового проведення з функціонуванням додаткових атріовентрикулярних шляхів з вираженим антеградним проведенням імпульсу. У людей з синдромом укороченого інтервалу QT, ЕКГ-ознаки ранньої реполяризації зустрічаються в 65% випадків, а їх наявність вважається фактором ризику розвитку аритмічних епізодів [2, 13, 19].

Синдром подовженого інтервалу Q-T проявляється тривалістю корегованого QT $\geq$ 470 мс у чоловіків і $\geq$ 480 мс у жінок, на фоні якого виникають пароксизми шлуночкової тахікардії типу “пірует”, що клінічно проявляються синкопальними станами. Тривалість інтервалу Q-T на ЕКГ сумарно відображає процеси деполяризації і реполяризації в кардіоміоцитах, а їх порушення ведуть до подовження інтервалу Q-T. При цьому синдромі виникає трансформація “torsade de pointes” у фібриляцію шлуночків, що призводить до смерті спортсмена [3].

У осіб з синдромом короткого інтервалу QT часто з'являються синкопальні стани і випадки РСС при величині інтервалу QT < 320 мс. Причиною синкопальних станів є шлуночкові порушення ритму, які можуть бути першим проявом захворювання. Генетичне обстеження пацієнтів довело, що синдром короткого інтервалу QT є спадковою патологією при мутації гена калієвих каналів. У хворих з синдромом укороченого інтервалу QT, ЕКГ-ознаки ранньої реполяризації зустрічаються в 65% випадків, а їх наявність вважається фактором ризику розвитку аритмічних епізодів [4].

Отже, виявлені зміни на ЕКГ у спортсмена потребують ретельного аналізу і, при потребі, використання сучасних методів інструментальної діагностики для виявлення захворювання.

Заключення. Своєчасне виявлення змін на ЕКГ у спортсменів, дообстеження і недопущення їх до змагальної діяльності дадуть змогу зменшити частоту раптової серцевої смерті.

Література

1. Gavrilova EA. Sportivnoe serdtse. *Stressornaya kardiomiopatiya*. M: Izd-vo Sovetskiy sport, 2007. 22 s. [Russian].
2. Ignatova TB. Sindrom rannoyi repolyarizatsiyi shlunochkiv yak marker rozvitku sertsevo-sudinnoyi patologiyi v maybutnomu. *Perinatologiya i pediatriya*. 2015; 4 (64):77-81. doi10.15574/PP.2015.64.77 [Ukrainian].

3. Zharinov OY, Korchaka SI. Osoblivosti interpretatsiyi elektrokardiogramy u sportsmeniv: Siyetliski kriteriyi – 2017: [digital resource]. Available from: <http://health-ua.com/article/30812-osoblivost-interpretatsi-elektrokardiogramy-u-sportsmeniv-stlisk-kriter>.
4. Fomina IG, Tarzimanova AI. Sindrom korotkogo intervala QT. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika*. 2006; 5 (7): 83-5.
5. Shulenin SN, Boytsov SA, Bobrov AL. Klinicheskoe znachenie sindrom ranney repolyarizatsii zheludochkov, algoritm obsledovaniya patsientov. *Meditsina neotlozhnykh sostoyaniy*. 2013; 1: 118-24.
6. Dores H, Malhotra A, Sheikh N, Millar L, Dhutia H, Narain R, Merghani A, Papadakis M, Sharma S. Abnormal electrocardiographic findings in athletes: Correlation with intensity of sport and level of competition. *Rev Port Cardiol*. 2016 Nov; 35 (11): 593-600. PMID: 27693111. doi: 10.1016/j.repc.2016.04.012.
7. Serratos-Fernández L, Pascual-Figal D, Masiá-Mondéjar MD, Sanz-de la Garza M, Madaria-Marijuan Z, Gimeno-Blanes JR, Adamuz C. Comments on the New International Criteria for Electrocardiographic Interpretation in Athletes. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2017 Nov; 70 (11): 983-90. PMID: 28928069. doi: 10.1016/j.rec.2017.08.015.
8. Dhutia H, Malhotra A, Gabus V, Merghani A, Finocchiaro G, Millar L, Narain R, Papadakis M, Naci H, Tome M, Sharma S. Cost Implications of Using Different ECG Criteria for Screening Young Athletes in the United Kingdom. *J Am Coll Cardiol*. 2016 Aug 16; 68 (7): 702-11. PMID: 27515329. doi: 10.1016/j.jacc.2016.05.076.
9. Drezner JA, Ackerman MJ, Anderson J, Ashley E, Asplund CA, Baggish AL, Börjesson M, Cannon BC, Corrado D, DiFiori JP, Fischbach P, et al. Electrocardiographic Interpretation in Athletes: the 'Seattle Criteria'. *Br J Sports Med*. 2013; 47: 122-4. PMID: 23303758. DOI: 10.1136/bjsports-2012-092067.
10. Price DE, McWilliams A, Asif IM, Martin A, Elliott SD, Dulin M, Drezner JA. Electrocardiography-inclusive screening strategies for detection of cardiovascular abnormalities in high school athletes. *Heart Rhythm*. 2014 Mar; 11 (3): 442-9. PMID: 24315964. doi: 10.1016/j.hrthm.2013.12.002.
11. Drezner JA, Ackerman MJ, Anderson J, et al. Electrocardiographic interpretation in athletes: the 'Seattle criteria'. 2015: [digital resource] Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23303758>.
12. Drezner JA, Owens DS, Prutkin JM, Salerno JC, Harmon KG, Prosise S, Clark A, Asif IM. Electrocardiographic Screening in National Collegiate Athletic Association/Athletes. *Am J Cardiol*. 2016; 118 (5): 754-9. PMID: 27496294. DOI: 10.1016/j.amjcard.2016.06.004.
13. Ionescu O, Cinteza M, Vinereanu D. Early Repolarization Syndrome – to Be or Not to Be Benign. *Journal of Clinical Medicine*. 2011; 6 (3): 2015-19.
14. Halawa B. Cardiovascular diseases as a cause of sudden death in athletes. *Pol Merkur Lekarski*. 2004; 16 (91): 5-7. PMID: 15074012.
15. Drezner JA, Sharma S, Baggish A, Papadakis M, Wilson MG, Prutkin JM, Gerche A, Ackerman MJ, et al. International criteria for electrocardiographic interpretation in athletes: Consensus statement. *Br J Sports Med*. 2017 May; 51 (9): 704-31. PMID: 28258178. doi: 10.1136/bjsports-2016-097331.
16. Sharma S, Drezner J, Baggish A, Papadakis M, Wilson MG, Prutkin JM, La Gerche A, Ackerman MJ, et al. International Recommendations for Electrocardiographic Interpretation in Athletes. *J Am Coll Cardiol*. 2017; 69 (8): 1057-75. PMID: 28231933. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.01.015.
17. Lisan KA. Electrocardiographic Evaluation in Athletes and Use of the Seattle Criteria to Improve Specificity. *Methodist DeBakey Cardiovasc J*. 2016 Apr-Jun; 12 (2): 81-5. PMID: 27486489. PMID: PMC4969031. doi: 10.14797/mdcj-12-2-81.
18. Mélon P. Sudden cardiac death prevention in athletes. Electrocardiogram interpretation: the Seattle criteria. *Rev Med Liege*. 2014 Dec; 69 (12): 668-70. PMID: 25796784.
19. Stern S. Clinical aspects of the early repolarization syndrome: a 2011 Update. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2011; 16 (2): 192-5. PMID: 21496171. DOI: 10.1111/j.1542-474X.2011.00429.x.
20. Zorzi A, ElMaghawry M, Corrado D. Evolving interpretation of the athlete's electrocardiogram: from European Society of Cardiology and Stanford criteria, to Seattle criteria and beyond. *J Electrocardiol*. 2015 May-Jun; 48 (3): 283-91. PMID: 25724348. DOI: 10.1016/j.jelectrocard.2015.01.007.

УДК 616.12-073.97:796.015.6

РИСК ВНЕЗАПНОЙ СМЕРТИ У СПОРТСМЕНОВ: ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАФИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ

Полянская О. С.

Резюме. Современный спорт высоких достижений требует максимальной мобилизации функциональных резервов и компенсаторно-приспособительных реакций человека, а значительные физические нагрузки могут приводить к патологическим изменениям на ЭКГ. Обнаруженные у спортсмена Сиетлские критерии в виде синусовой брадикардии более 30 уд. за мин, неполной блокады правой ножки пучка Гиса, некоторых признаков ГЛЖ, синдрома ранней реполяризации желудочков, эктопический предсердный ритм, блокада II ст. считаются проявлением адаптации к регулярной физической нагрузке. Патологические

изменения: инверсия зубца Т, полная блокада левой ножки пучка Гиса, нарушения внутрижелудочковой проводимости с длительностью комплекса QRS > 140 мс, патология левого предсердия, гипертрофия правого желудочка, синдром Вольфа-Паркинсона-Уайта, продолжительность скорректированного QT $\geq$ 470 мс у мужчин и $\geq$ 480 мс у женщин, блокада высокой степени, ФП или трепетание предсердий, желудочковая экстрасистолия высоких градаций нуждаются в назначении дополнительного обследования.

Ключевые слова: внезапная смерть, электрокардиографические критерии, спортсмены.

UDC 616.12-073.97:796.015.6

Risk Of Sudden Death In Athletes:

Electrocardiographic Criteria

Polianska O. S.

Abstract. Modern sports of high achievements require the maximum mobilization of functional reserves, compensatory and adaptive reactions of an athlete. Thus, significant physical activity can lead to pathological changes in the electrocardiogram.

According to the consensus of the European Union of 2016, physiological changes in the electrocardiogram include: sinus bradycardia, sinus arrhythmia, supraclavicular extrasystole, atrioventricular blockade of the I st., incomplete blockade of the right foot of the His bundle, separate criteria for left ventricular hypertrophy, syndrome of early ventricular repolarization, and pathological signs include inversion T-wave, depression of the segment ST, pathological teeth Q, complete blockade of the left leg of the His bundle, violation of intraventricular conduction, deviation of the electrical axis of the heart to the left, signs of enlargement of the left atrium, right ventricular hypertrophy, preexcitation syndrome, prolonged or shortened QT interval, Brugada syndrome, bradycardia < 30/min, atrial or ventricular tachyarrhythmia. The frequent ventricular extrasystole which is defined by sports doctor.

The athlete Seattle criteria found in the form of sinus bradycardia is greater than 30 doses per minute, incomplete blockade of the right leg of the His bundle, some signs of GFR, early ventricular repolarization, ectopic atrial rhythm, atrioventricular blockade of the II st. are considered to be manifestations of adaptation to regular physical activity.

Pathological changes are: inversion of the T wave, complete blockade of the left leg of the His bundle, violation of intraventricular conduction with duration of QRS > 140 ms, left atrial pathology, right ventricular hypertrophy, Wolf-Parkinson-Wyth syndrome, corrected QT $\geq$ 470 ms in men and $\geq$ 480 ms in women, atrioventricular blockade of high degree, AF or Atrial flutter, ventricular extrasystoles of high gradations. All the above mentioned require the appointment of additional examination.

Keywords: sudden death, electrocardiographic criteria, athletes.

Стаття надійшла 07.11.2017 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

DOI: 10.26693/jmbs03.01.235

УДК 616.314-084+616.314-002+613.95

Октисюк Ю. В.

ПРОФІЛАКТИКА КАРІЕСУ ЗУБІВ У ДІТЕЙ – ЗАПОРУКА
ЗБЕРЕЖЕННЯ СТОМАТОЛОГІЧНОГО ЗДОРОВ'Я НАСЕЛЕННЯ

Івано-Франківський національний медичний університет, Україна

mykola.bagriy1904@gmail.com

У статті наведено результати аналізу літературних джерел щодо наявних сучасних досліджень з питань профілактики карієсу зубів у дітей. На основі огляду наукових публікацій висвітлено найбільш ефективні профілактичні заходи, призначені для покращення стоматологічного здоров'я дитячого населення із використанням ендогенних та екзогенних засобів і методів профілактики.

Ключові слова: діти, ротова рідина, карієс зубів, профілактика.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри дитячої стоматології ІФНМУ «Сучасні підходи до збереження стоматологічного здоров'я у населення Прикарпаття», № державної реєстрації 0115U001535.

Вступ. Карієс зубів у дітей залишається з найбільш актуальних проблем сучасної стоматології, що пов'язано із високим рівнем його розповсюдженості та інтенсивності. За даними літератури у 12-річних дітей розповсюдженість карієсу постійних зубів коливається від 72,7 до 94,3 % при інтенсивності ураження від 2,5 до 4,7 зуба [1, 19].

Профілактика карієсу зубів є важливим аспектом збереження стоматологічного здоров'я дітей [10, 28, 31]. Вона передбачає проведення етіологічно та патогенетично обґрунтованих заходів впливу на організм та органи ротової порожнини для підвищення їхньої стійкості до карієсу та зниження дії карієсогенних чинників довкілля [3, 7, 30].

Встановлено, що карієсрезистентність твердих тканин зубів насамперед визначається геохімічними, клімато-географічними особливостями місцевості, а саме вмістом хімічних елементів в ґрунтах і

питній воді регіонів постійного проживання дітей. Високий рівень техногенного забруднення довкілля супроводжується накопиченням в емалі постійних зубів свинцю, стронцію, марганцю та інших мікроелементів, що здатні змінювати її карієсрезистентність [15, 23]. Наявність загальносоматичних захворювань у дитини, спадкова схильність до утворення неповноцінної структури твердих тканин, а також низький соціально-економічний рівень суспільства ведуть до збільшення частоти та інтенсивності карієсу зубів у дітей [1, 25].

Серед основних місцевих карієсогенних факторів є незадовільна гігієна ротової порожнини, фізико-хімічні властивості та склад ротової рідини, структурно-функціональні особливості твердих тканин зубів, наявність ортодонтичної патології, надмірне вживання продуктів з високим вмістом вуглеводів [9, 13, 30].

Метою дослідження було вивчення літературних даних щодо ефективності існуючих методів екзогенної та ендогенної профілактики карієсу зубів для збереження стоматологічного здоров'я дітей.

Об'єкт і методи дослідження. Пошук літератури відбувався в бібліотечних джерелах та базах даних інформаційних платформ Science Direct, PubMed за ключовими словами: dental caries, saliva, prophylaxis.

Результати дослідження та їх обговорення. Аналіз літературних джерел дозволив встановити, що всі наявні методи профілактики карієсу мають етіотропну спрямованість, що включає боротьбу з карієсогенною мікрофлорою ротової порожнини та усунення продуктів її життєдіяльності, або патогенетичну, яка полягає в підвищенні резистентності твердих тканин зубів [2, 5, 7, 27, 29]. Більшість

сучасних карієспрофілактичних заходів ґрунтуються на використанні сполук фтору, вітамінно-мінеральних комплексів, імунокоригуючих препаратів на державному, регіональному чи індивідуальному рівнях [5, 7, 8, 11, 31].

Найпоширенішими засобами для профілактики карієсу зубів залишаються фториди [14, 18, 23, 28]. Це зумовлено широтою їхньої профілактичної дії, що полягає в прискоренні процесів ремінералізації, пригніченні бактеріального гліколізу, підвищенні кислотної резистентності емалі, стимуляції функціональної активності слинних залоз, бактерицидній дії на карієсогенні стрептококи [24].

Одним із поширених методів системного використання фторидів є фторування води [10]. Базуючись на 70-ти річному досвіді фторування води у 2011 році Американська стоматологічна асоціація рекомендувала встановити максимальний рівень фторидів у питній воді та напоях на рівні 0,7 мг/л незалежно від особливостей клімату по всій території США, що пов'язано із приблизно однаковими споживанням води дітьми у зв'язку із кондиціонуванням повітря та іншими чинниками [30]. Медична ефективність цього методу профілактики залежить від віку дітей, із якого здійснюється профілактика: якщо дитина отримує фторовану воду з народження то інтенсивність карієсу знижується на 58%, якщо з 3 років – на 35–40%, а якщо з 8 років то лише на 5–8% [31]. Тому ефективнішим та екологічно безпечнішим методом виступає фторування харчових продуктів, у першу чергу, харчової солі та молока [17, 34].

За даними білоруських вчених вживання фторованої солі дітьми дошкільного віку протягом 3 років призвело до достовірного збільшення в ротовій рідині іонів фосфору і фтору, швидкості саливації і водневого показника, зниження в'язкості слини, підвищення її мінералізуючого потенціалу та зниження поширеності карієсу на 15,5% [17]. В Україні, після 4-річного застосування йодовано-фторованої солі редукція карієсу зубів у 12-річних дітей складала від 40 до 49% [33].

За результатами наукових досліджень, вживання фторованого молока дітьми сприяло зниженню інтенсивності карієсу від 30,9% до 68% [16].

Ендогенне поступлення фторидів у вигляді таблеток, крапель, льодяників, жувальних гумок за відсутності інших методів фторпрофілактики здатне забезпечити точне дозування фтору залежно від рівня його вмісту у навколишньому середовищі [2, 28]. Однак, відсутність доказової бази для використання цих препаратів у дітей, молодших 6 років, труднощі організації регулярності їхнього прийому дітьми, вища, порівняно з іншими методами, вартість препаратів створюють певні обмеження їхнього використання [31].

На сьогоднішній день, на думку дослідників, протикаріозний ефект фторвмісних препаратів пов'язаний не тільки з утворенням фторопатиту, але, головним чином, із накопиченням фторидів у тканинах та рідинах ротової порожнини для постійного утворення і поповнення на поверхні емалі глобул фториду кальцію [21, 24]. Це підтверджують численні дані епідеміологічних і лабораторних досліджень, результати яких свідчать, що головну роль у попередженні розвитку карієсу відіграє місцеве застосування фторидів, профілактична дія яких прямо пропорційна тривалості прямого контакту іонів фтору з поверхнею емалі та його концентрації в профілактичному засобі [31, 32].

Установлено, що успіхи в профілактиці карієсу в глобальному масштабі за останні десятиліття пов'язані із застосуванням фтормісних зубних паст, ефективність яких становить, за даними різних авторів, від 23 до 36% [20, 21]. Значна кількість досліджень присвячена порівняльній оцінці протикаріозної ефективності зубних паст із різними носіями фтору, у тому числі і його органічним сполукам, які представлені, в основному, амінофторидами. Авторами встановлено, що використання амінофторидів у складі зубного гелю, дозволяє знизити приріст карієсу на 40%, а одночасне використання гелю та зубної пасти – на 50% [23]. Це пояснюється поверхневою активністю молекули амінофториду, що має властивості детергентів та утворює при цьому однорідну оболонку фториду кальцію, товщиною 1–2 мкм, яка щільно прилягає до емалі оберігаючи від впливу кислот, та є джерелом іонів фтору, що постійно виділяються в оточуюче середовище в малих кількостях [21].

Науково обґрунтованим є застосування в дітей із високим ступенем ризику розвитку карієсу інших місцевих фторвмісних засобів: розчинів для полоскань, карієспрофілактичний ефект (КПЕ) яких становить 26%, гелів (із КПЕ 28%), у складі зубного лаку (КПЕ – 33–46%) [10].

Деякі дослідники вважають, що місцеве застосування фторвмісних препаратів є малоефективним способом профілактики карієсу зубів. Натомість методика глибокого фторування забезпечує триваліше та більш ефективніше, порівняно з фторидом натрію, посилення ремінералізуючих процесів в емалі за рахунок утворення нанофторидів кальцію, магнію і міді, розчинність і проникність у мікропростори емалі яких є значно вищою, ніж фториду кальцію [30]. Крім того, іони міді, що входять у структуру емалі зубів, оброблених герметизуючим ліквідом, володіють вираженою бактерицидною дією, знижуючи тим самим колонізацію поверхні зубів лактобактеріями. Просте проведення процедур та довготривалий карієспрофілактичний ефект

сприяли розробці і широкому використанню нових препаратів для проведення глибокого фторування (Глуфторед, Нанофлюор, виробник «ВладМиВа» (Росія); Профілактор Ca/F, виробник «КОРМЕД-Р»; Фторкальцит-Е (Харків, Україна) [24].

В останні роки в профілактичній стоматології набуває популярності природній цукрозамінник ксиліт, що володіє специфічною протимікробною дією проти *Streptococcus mutans*. Крім того, за даними літератури, ксиліт посилює ремінералізуючий потенціал слини, забезпечуючи стабілізацію кальцію в зубному нальоті в іонізованому стані та знижуючи адгезію мікроорганізмів до твердих тканин зубів. Так, застосування цього засобу в ремінералізуючому гелі "R.O.C.S. Medical Minerals", за свідченням авторів забезпечувало зниження обсіменіння поверхні зубної бляшки *Streptococcus mutans* із 73,3% до 40%, а також відновленні популяції вейллонел – як головного антагоніста карієсогенної мікрофлори [12]. Установлено, що вживання жувальної гумки з ксилітом сприяє зниженню ризику переносу карієсогенних мікроорганізмів від матері до дитини та зниженню ризику виникнення карієсу в дітей раннього віку [29].

Для пригнічення мікроорганізмів зубних відкладень у профілактичних засобах часто застосовуються антисептики на основі хлоргексидину. Однак, дані щодо їхньої ефективності є достатньо суперечливими. Крім того тривале застосування цих засобів здатне викликати дисбіоз у ротовій порожнині, зафарбування поверхонь зубів і язика, порушення смакових відчуттів тощо [12]. Останні дослідження китайських вчених свідчать про позитивний ефект синтезованого антимікробного пептиду ZXR-2 який на відміну від відомих антибіотиків володіє високою селективною бактерицидною та бактеріостатичною дією щодо карієсогенних та пародонтопатогенних мікроорганізмів: *S. mutans*, *S. sobrinus*, and *P. gingivalis*. Дослідники спостерігали порушення клітинних мембран мікроорганізмів пептидом ZXR-2 у 4-кратній мінімальній інгібуючій концентрації протягом 5 хв. що підтверджувалося даними скануючої електронної мікроскопії. У перспективі після клінічних досліджень даний пептид може бути використаний у зубних пастах і ополіскувачах [26, 33].

Значна кількість досліджень проблеми профілактики карієсу зубів у дитячого населення присвячена вивченню ефективності ендогенного застосування вітамінно-мінеральних комплексів для забезпечення оптимального формування білкової матриці емалі та дентину, мінералізації твердих тканин зубів та підвищення резистентності організму [4, 5, 10]. Позитивний карієспрофілактичний ефект, за даними дослідників, відмічається при застосуванні природнього мінерального комплексу Бішофіт Полтавсь-

кий, який має виражені протизапальні, бактерицидні, імуностимулюючі властивості та сприяє нормалізації мінералізуючої функції ротової рідини [2].

Підвищення функціональної резистентності емалі та покращення показників гігієни ротової порожнини виявлено при застосуванні препарату „Вітафтор“, до складу якого входить фторид натрію та вітаміни А, D, С, що забезпечують його остеотропні та антиоксидантні властивості [18].

Л. А. Хоменко із співавторами відмічали зниження ферментативної активності кислої та лужної фосфатаз, підвищення швидкості ремінералізації емалі на 55% при використанні в комплексній профілактиці початкового карієсу препарату «Кальцинова». Застосування вітамінно-біоеlementних комплексів «Кальцевіта» та «Берокка» сприяє підвищенню рівня кальцію в змішаній слині, нормалізації Ca/P співвідношення до фізіологічної норми, підвищенню резистентності твердих тканин зубів [22]. Зниження інтенсивності та поширеності карієсу постійних зубів у 6 дітей та основних показників мінерального обміну в сироватці крові згідно літературних джерел спостерігалось після застосування вітамінно-мінерального комплексу «Кальцинова» в комплексі із гомеопатичним препаратом «Остеобіос» [4].

Позитивний ремінералізуючий ефект підтверджений методом скануючої електронної мікроскопії *in vitro* встановлено після застосування засобів, що містять казеїнфосфопептид–аморфний фосфат кальцію (водорозчинний крем TOOTH MOUSSE) та гліцерофосфат кальцію, магнію хлорид та ксиліт (ремінералізуючий гель "R.O.C.S.® Medical mineral-s") [23].

Одним із вагомих чинників ризику виникнення карієсу зубів є зниження функціональної активності слинних залоз, що веде до зменшення мінералізуючого потенціалу ротової рідини і сповільнення процесів мінералізації зубів [32, 33]. З огляду на це викликає інтерес дослідження І. К. Новицької щодо експериментальної та клінічної оцінки ефективності розробленого ремінералізуючого гелю для порожнини рота «Слюрем» з ефектом штучної слини для осіб із гіпосалівацією. Карієсінгібуючий ефект у експериментальних тварин та дітей дослідних груп, що спостерігалось після його застосування на думку дослідника пов'язаний із підвищенням мінералізуючого потенціалу ротової рідини за рахунок введення у гель джерел іонізованих форм фтору та кальцію [14].

Перспективним напрямком профілактики карієсу зубів є використання ферментних препаратів для посилення факторів захисту ротової порожнини або інактивації негативного впливу ензимів карієсогенної мікрофлори. За даними дослідників, використання конкурентних інгібіторів мікробних

глюкозидаз: акарбози, ксилітолу або їх комбінацій дозволяє досягти редукції карієсу від 63,3% до 83,3% [9].

За результатами низки експериментальних та клініко-лабораторних досліджень рівень імунобіологічної резистентності організму є істотним чинником, який зумовлює розвиток карієсу зубів, визначає його клінічний перебіг [7, 27]. Численними дослідженнями показана реалізація патогенетичної обумовленості рівня резистентності організму, ураженості зубів карієсом через систему місцевого імунітету ротової порожнини. Досліджено, що вираженими карієспротекторними властивостями володіють препарати з імуномодуючою та адаптогенною дією [3, 11]. Так, застосування харчової добавки „Катомас”, розробленої в Інституті стоматології АМН України, протягом року сприяло нормалізації мінералізуючої функції 10-річних дітей. Це проявлялося достовірним збільшенням концентрації загального кальцію – в 1,6 раза ($p < 0,05$) та неорганічного фосфору – в 1,1 раза [25].

Ендогенне використання у комплексі лікувально-профілактичних засобів Біотриту С та кальцію цитрату у дітей із декомпенсованим ступенем каріозного процесу, за даними дослідників, знижує приріст карієсу зубів на 67,72%. Виявлена виражена карієспрофілактична ефективність таблеток Біотрит-Дента, до складу яких окрім біоадаптогену Біотрит-С входять солі кальцію, лецитин, фторид натрію, цитрат, на рівні 35,5% [3].

Використання імуномодулятора «Імудон» сприяло усуненню дисбалансу імунних факторів у ротовій рідині дітей 6, 12 і 15 років із різним ступенем активності карієсу після 6 місяців його застосування [7].

Застосування мідійного гідролізату в складі препарату МІГІ-К, протягом 2,5 років забезпечує редукцію карієсу зубів на 40,58%. Згідно даних літератури, клінічне застосування водного розчину мінерального концентрату ламінарії сприяє: поліпшенню функції слинних залоз; оптимізації насичення ротової рідини мінеральними компонентами; посиленню самоочищення ротової порожнини; підвищенню резистентності твердих тканин зубів [8].

Викликає інтерес можливість використання в якості імуномодуючих засобів для профілактики карієсу лікарських рослин. Препарати ехінацеї пурпурової завдяки вмісту в своєму складі фенілпропаноїдів володіють вираженими імуностимулюючими властивостями дія яких спрямована в першу чергу на підвищення неспецифічної резистентності. Так, за результатами досліджень, карієспрофі-

лактична ефективність використання льодяників ехінацеї пурпурової і вітамінно-мінерального комплексу «Дуовіт» становила 31,9%, при цьому автори констатували зростання в ротовій рідині дітей вмісту s-IgA в 4,05 раза та активності лізоциму в 2,14 раза відносно початкового рівня [4, 22].

Останні дослідження підтверджують актуальність використання пробіотиків у профілактиці карієсу зубів у дітей [6]. Це зумовлено їхніми численними позитивними ефектами, що полягають у виробленні різних протимікробних речовин, таких як органічні кислоти, перекис водню і бактеріоцини; конкуренції з патогенними мікроорганізмами за ділянки прикріплення до слизової оболонки; модифікацією параметрів навколишнього середовища ротової порожнини шляхом зміни рН та окислювально-відновного потенціалу, що призводить до зниження життєздатності патогенних мікроорганізмів; стимуляції неспецифічного імунітету і зміною гуморальної і клітинної імунної відповіді. Інтерес лікарів-стоматологів до пробіотиків базується на їхній здатності до адгезії і колонізації різних тканин ротової порожнини. За даними літератури, штами *Lactobacillus paracasei* і *Lactobacillus rhamnosus* здатні вбудовуватися в біоплівку (або наліт) і конкурувати з карієспатогенною або пародонтопатогенною мікрофлорою включаючи *Streptococcus mutans* и *Porphyromonas gingivalis*. Так, Т.Н. Терехова та співавтори спостерігали підвищення рН зубного нальоту, зниження кількості колоній *Streptococcus mutants* на 92% та лактобактерій – на 25% у ротовій рідині дітей дошкільного віку, що вживали йогурт із пробіотичними культурами. Установлено ефективність застосування для профілактики карієсу штамів *Lactobacillus reuteri*, що здатні пригнічувати ріст карієсогононої мікрофлори *Streptococcus mutans* і *Streptococcus sobrinus* до 80% [13]. Подібні результати отримані при введенні пробіотиків у жувальні гумки або пастилки, що дозволяє припускати потенційну користь застосування даних засобів для профілактики карієсу зубів [27].

Висновки та перспективи подальших досліджень. Узагальнюючи огляд літератури, слід зазначити, що стратегія профілактики стоматологічних захворювань повинна залишатися домінуючою над лікувально-орієнтованою діяльністю лікаря-стоматолога з метою своєчасного формування знань і навичок для збереження стоматологічного здоров'я дітей. Розробка профілактичних комплексів, щодо карієсу зубів у дітей із використанням ендогенних та екзогенних засобів є актуальною та потребує подальшого розвитку та вдосконалення.

References

1. Bezvushko EV. Profilaktyka kariyesu zubiv u ditey, yakі prozhyvayut u nespryyatlyvykh umovakh dovkillya. *Visnyk problem biolohiyi i medytsyny*. 2014; 2 (3): 338-41. [Ukrainian].

2. Biloklytska HF, Dzytsyuk TI. Kariyesprofilaktychna efektyvnist mineralnoho kompleksu Bishofit Poltavskiyi. *Novyny stomatolohiyi*. 2009; 3: 54-9. [Ukrainian].
3. Burdeynyi VS. Kariyesprofilaktychna efektyvnist tabletok Biotryt-Denta: avtoref. dis. ... kand. med. nauk, Abstr. PhD. (Med.). – Kyiv, 2000. – 16 s. [Ukrainian].
4. Voyevoda OO. Otsinka rezultativ endohennoi profilaktyky kariyesu postinykh zubiv u ditey. *Profilaktychna ta dytyacha stomatolohiya*. 2011; 2: 24-6. [Ukrainian].
5. Smolyar NI, Dubetska IS, Bezvushko EV, ta in. Zastosuvannya aminoftorydiv u profilaktytsi kariyesu zubiv. *Sovremennaya stomatolohyya*. 2007; 4: 71-3. [Ukrainian].
6. Ysaeva NS, Yakubova YY, Ostryanko VY. Perspektivy yspolzovannya probiotykov v profylaktyke karyesa u detey. *Stomatolohyya detskoho vozrasta y profylaktyka*. 2011; 3: 37-40. [Russian].
7. Kytaeva EV, Lukynykh LN, Zaslavskaya MY. Ymmunolohycheskye aspekty prymerenyya preparata "Ymudon" v kompleksnoy terapii karyesa zubov u detey y podrostkov. *Klynycheskaya stomatolohyya*. 2009; 3: 60-2. [Russian].
8. Kravets TP. *Pidvyshchennya pokaznyka reduktsiyi kariyesu zubiv u pidlitkiv preparatamy pryrodnoi diyi MIHI-K ta ekhinatseyi purpurovoi*: avtoref. diss. ... doktora med. nauk. Abstr. Dr. Sci. (Med.). Poltava, 2000. 19 s. [Ukrainian].
9. Kotelevskiy RA. *Kliniko-eksperymentalne obgruntuvannya profilaktyky kariyesu inhibitoramy hlyukozydaz*: avtoref. dis. ... kand. med. nauk, Abstr. PhD. (Med.). – Kyiv, 2004. – 19 s. [Ukrainian].
10. Kuzmyna EM, Lysenkova YY. Profylaktyka karyesa zubov kak vazhneyshiy aspekt sokhranennyya stomatolohycheskoho zdorovya detey. *Rossyiskiy pedyatrycheskiy zhurnal*. 2006; 6: 58-60. [Russian].
11. Lukynykh LM, Kytaeva EV, Zaslavskaya MY. Opyt yspolzovannya ymmunomodulyruyushchykh preparatov v kompleksnoy profylaktyke karyesa zubov u detey. *Stomatolohyya*. 2010; 2: 9-11. [Russian].
12. Kyselnykova LP, Kyrylova EV, Tsarev VN, y dr. Mykrobyolohycheskiy monitorynh sostoyannya byoplenky zuba pry prymereniyi khlorheksydyna y ksylyta v kompleksnom lecheniyi karyesa u detey ranneho vozrasta. *Stomatolohyya detskoho vozrasta y profylaktyka*. 2009; 2: 74-81. [Russian].
13. Sokolova YY, Skydan KV, Voropaeva LV, y dr. Mykroflora polosty rta, dysbakteryoz y puty eho korrektsiyi probiotyky. *Teoretychna i eksperymentalna medytsyna*. 2010; 2: 64-9. [Russian].
14. Novytska IK. Eksperymentalne vyvchennya na riznykh modelyakh dysfunktsiyi slynnnykh zaloz efektyvnosti zastosuvannya remineralizuyuchoho helyu dlya profilaktyky kariyesu zubiv. *Odeskiy medychniy zhurnal*. 2014; 3 (143): 67-71. [Ukrainian].
15. Ostapko OI. Urazhenist kariyesom postinykh zubiv u ditey riznykh rehioniv Ukrainy ta ekolohichnyi vplyv dovkillia. *Profilaktychna ta dytyacha stomatolohiya*. 2010; 1: 43-6. [Ukrainian].
16. Pakhomov HN, Khutyz MKh, Zapadaeva SV, y dr. Otdalennye rezultaty profylaktyky karyesa s yspolzovanyem ftoryrovannoho moloka u detey y Maykope. *Stomatolohyya*. 2011; 6: 66-70. [Russian].
17. Popruzhenko TV, Terekhova TN. Ftoryd v slyune detey s estestvenno nyzkym eho postuplenyem pry potrebleniyi ftoryrovanoj soly yly vody. *Stomatolohyya*. 2008; 6: 63-6. [Russian].
18. Kaskova LF, Abramova OE, Mikhnov IO, ta in. Preparat Vitaftor yak zasib profilaktyky kariyesu zubiv u ditey. *Stomatoloh*. 2007; 5: 18-9. [Ukrainian].
19. Savychuk NO. Innovatsiyini pidkhody do profilaktyky kariyesu zubiv u ditey i vahitnykh zhinok. *Sovremennaya stomatolohyya*. 2013; 5: 46-50. [Ukrainian].
20. Sarap LR, Podzorova EA, Terenteva NV. Sravnytelnye klynycheskiye yssledovannya zubnykh past, sodержashchykh amynoftoryd y ftoryd natryya. *Sovremennaya stomatolohyya*. 2011; 1: 28-30. [Russian].
21. Skrypkyha HY, Haryfullyna AZh. Amynoftorydy v profylaktyke karyesa. *Klynycheskaya stomatolohyya*. 2008; 4: 44-5. [Russian].
22. Khomenko LA, Sydelnykova LF. Effektyvnost Kaltsynovy v kompleksnoy profylaktyke karyesa zubov u detey. *Sovremennaya stomatolohyya*. 2007; 4: 79-81. [Russian].
23. Khomenko LO, Sorochenko HV. Porivnyalna otsinka protykarioznoi efektyvnosti likuvalno-profilaktychnykh zubnykh past z riznymi nosiyamy ftoru. *Profilaktychna ta dytyacha stomatolohiya*. 2010; 1: 6-11. [Ukrainian].
24. Khomenko LO, Shapovalova HI. Hlyboke ftoruvannya — metod profilaktyky kariyesu zubiv. Chastyna 1. *Profilaktychna ta dytyacha stomatolohiya*. 2012; 2: 23-8. [Ukrainian].
25. Yakubova II. Vmist zahalnoho kaltsiyu, mahniyu ta neorhanichnoho fosforu v zmishaniy slyni u ditey shkilnoho viku pry zastosuvanni preparatu "Katomas". *Halytskyi likarskyi visnyk*. 2003; 1: 174-5. [Ukrainian].
26. Chen Long, Jia Lili, Zhang Qiang. et al. A novel antimicrobial peptide against dental-carries-associated bacteria. *Anaerobe*. 2017; 47: 165-72. <https://doi.org/10.1016/j.anaerobe.2017.05.016>.
27. Jindal G, Pandey RK, Singh RK, et al. Can early exposure to probiotics in children prevent dental caries? A current perspective. *J Oral Biol Craniofacial Res*. 2012; 2 (2): 110-5. <https://doi.org/10.1016/j.jobcr.2012.05.001>.
28. Carey Clifton M. Focus on Fluorides: Update on the Use of Fluoride for the Prevention of Dental Caries. *The Journal of Evidence-Based Dental Practice*. 2014; 14 (Suppl): 95-102. PMID: 24929594. PMCID: PMC4058575. DOI: 10.1016/j.jebdp.2014.02.004.
29. Runnel R, Makinen KK, Honkala S, et al. Effect of three-year consumption of erythritol, xylitol and sorbitol candies on various plaque and salivary caries-related variables. *J Dent Sci*. 2013; 41 (12): 1236-44. <https://doi.org/10.1016/j.jdent.2013.09.007>.
30. Peneva M. Dental caries – disturbed balance of the risk factors. *J IMAB*. 2007; 13: 61-3.
31. Petersen PE, Lennon MA. Effective use of fluorides for the prevention of dental caries in the 21st century: the WHO approach. *Community Dent Oral Epidemiol*. 2004; 32: 319-21. PMID: 15341615. DOI: 10.1111/j.1600-0528.2004.00175.x.
32. Cunha-Cruz J, Scott J, Rothen M, Mancl L, Lawhorn T, Brossel K, Berg J. Salivary characteristics and dental caries: Evidence from general dental practices. *J Am Dent Assoc*. 2013; 144: 31-40. PMID: 23633704. PMCID: PMC3874545.

33. Davidopoulou S, Diza E, Menexes G, Kalfas S. Salivary concentration of the antimicrobial peptide LL—37 in children. *Arch Oral Biol.* 2012; 57: 865-9. PMID: 22336091. doi: 10.1016/j.archoralbio.2012.01.008.
34. Tanaka K, Miyake Y, Sasaki S. Intake of dairy products and the prevalence of dental caries in young children. *J Dent.* 2010; 38: 579-83. PMID: 20433890. DOI: 10.1016/j.jdent.2010.04.009.

УДК 616.314-084+616.314-002+613.95

**ПРОФИЛАКТИКА КАРИЕСА ЗУБОВ У ДЕТЕЙ – ЗАЛОГ СОХРАНЕНИЯ
СТОМАТОЛОГИЧЕСКОГО ЗДОРОВЬЯ НАСЕЛЕНИЯ**

Октисюк Ю. В.

Резюме. В статье приведены результаты анализа литературных источников по имеющимся современным исследованиям по профилактике кариеса зубов у детей. На основе обзора научных публикаций освещены наиболее эффективные профилактические меры, предназначенные для улучшения стоматологического здоровья детского населения с использованием эндогенных и экзогенных средств и методов профилактики.

Ключевые слова: дети, ротовая жидкость, кариес зубов, профилактика.

UDC 616.314-084+616.314-002+613.95

**Prevention of Dental Caries in Children as a Fundamental Success
of General Dental Health of the Population**

Oktysiuk Yu. V.

Abstract. The article demonstrates the results of the modern researches regarding caries prophylaxis in children provided by analyses of the published sources. The most efficient prophylactic measures were introduced based on the review of the scientific publications and are directed towards improvement of dental health of pediatric population by administration of endo- and exogenic prevention.

The purpose of the study was the investigation of the references concerning efficiency of endo- and exogenic caries prophylaxis to preserve dental health in children.

The caries resistance of the hard dental tissues is influenced by neo-chemical, climate-geographical specific of the region and in particular, by the content of chemical elements in the soil and in the drinking water of the habitants. The high level of technogenic contamination leads to accumulation of lead, strontium, manganese and other micro-elements in dental enamel that can change its caries resistance. We also have to admit that the general somatic diseases as well as inherited abnormalities of enamel formation and the low social-economical background are of vital importance that affect caries occurrence and its intensity.

Furthermore, the role of bad oral hygiene has to be emphasized. It is the main local cariogenic factor, qualities of oral liquid, morphological structure of the hard dental tissues, orthodontic pathology and access of the carbohydrates in the diet that lead to development of dental caries.

The references were gained from the library sources, information platforms such as Science Direct, PubMed by the key words: dental caries, saliva, prophylaxis.

Having analyzed different sources we concluded that caries prevention had an ethiotropic orientation towards cariogenic oral micro flora or pathogenic orientation to enhance resistance of the hard dental tissues.

The majority of the modern caries prophylactic means are based on fluorides, vitamin-mineral complexes, immune-correctors provided by the government and regional programs or individual levels.

The numerous investigations of caries prevention in children were conducted by administration of vitamin-mineral complex that provides formation of high quality protein dentine and enamel matrix, mineralization of the hard dental tissues and improvement of the organism's resistance.

In conclusion we have to admit the significance and dominance of prophylaxis of dental diseases upon the treatment orientated approach to save children's dental health. The development of preventive anticaries steps in children remains acute and needs further advancement and progression.

Keywords: children, oral liquid, dental caries, prophylaxis.

Стаття надійшла 30.10.2017 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

ГУМАНІТАРНІ ПИТАННЯ МЕДИЦИНИ І ПРОБЛЕМИ ВИКЛАДАННЯ У ВИЩІЙ ШКОЛІ

DOI: 10.26693/jmbs03.01.241

УДК 378.147:616

Єхалов В. В., Самойленко А. В.,
Романюта І. А., Бараннік С. І.

КЛІНІЧНЕ ТА "КЛІПОВЕ" МИСЛЕННЯ У ЛІКАРІВ-ІНТЕРНІВ

Державний заклад «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», Дніпро, Україна

inna.romanyuta@gmail.com

Клінічне мислення – це професійне, творче вирішення питань діагностики, лікування та визначення прогнозу хвороби у даного хворого. Відсутність клінічного мислення породжують у лікарському середовищі таке явище, як "фельдшеризм", основою якого стає сучасне явище – "кліпове" мислення, яке формується як певна відповідь на зростання кількості інформації. Досліджували клінічне та «кліпове» мислення у лікарів-інтернів різних спеціальностей з лікувальної справи та стоматологів. "Кліпове" мислення було діагностовано у 21,1% опитаних, що навчаються на бюджетній основі та у 37,8% тих, хто навчається за контрактом. У лікарів-інтернів госпрозрахункової групи відмічено більш високий відсоток групи ризику та більш низький "тривалого" мислення, ніж у групі держбюджету. Середній загальний результат, відсоток "кліпового" мислення та група ризику у інтернів, що навчаються на бюджетній основі були відповідно на 9,8%, 44,2% та 25,1% менше у порівнянні з інтернами, що навчаються за контрактом. В той же час у інтернів різних спеціальностей лікувальної справи відсоток осіб з "тривалим" мисленням більш, ніж вдвічі перевищував цей показник у порівнянні з інтернами-стоматологами.

Ключові слова: клінічне мислення, «кліпове» мислення, «тривале» мислення, лікарі-інтерни.

Вступ. Клінічне мислення – це професійне, творче вирішення питань діагностики, лікування та визначення прогнозу хвороби у даного хворого на основі знання, досвіду та лікарської інтуїції, це змістовно специфікований процес діалектичного мис-

лення, що додає цілісність і завершеність медичного знання. Клінічне мислення є різновидом продуктивного мислення. Воно завжди пов'язане з вибором оптимального рішення з ряду можливих в кожній конкретній клінічній ситуації. Таким чином, клінічне мислення є основою лікарської практики. Відсутність (вади) клінічного мислення породжують у лікарському середовищі таке явище, як "фельдшеризм", основою якого стає сучасне явище – "кліпове" мислення, яке формується як певна відповідь на зростання кількості інформації. У психології, педагогіці та журналістиці таке мислення характеризують як фрагментарне та алогічне [7]. У індивіда зникає необхідність запам'ятовувати інформацію, конспектувати її та осмислювати. Він перестає опановувати об'єкти пізнання, зважаючи на те, що вони ілюзорно доступні. Така специфіка запам'ятовування "електронної особистості" тягне за собою відповідні зміни мислення – скорочується кількість бажаних, шуканих, значущих, невідомих об'єктів. І думка, що розгубила свої проблемні складові, припиняє породжувати думки, образи, символи, ідеї [4]. Мова образів і жестів значно давніша, ніж мова символів, тому людині легше сприймати інформацію у вигляді образів, ніж у лінійній формі (літер, цифр, формул, тощо).

Деякі сучасні дослідники вважають, що "кліповий" спосіб роботи з інформацією додає динамізму пізнавальній навчальній діяльності, може використовуватися як захисна реакція організму на інформаційне перенавантаження, сприяє більшій адаптації до мінливої соціальної реальності та її пізнання.

Але більш вагомими є негативні сторони «кліпового» мислення, як відволікання від головного заняття – навчання; спрощення інформації, втрата здібності до аналізу та побудови довгих логічних ланцюжків; зниження рівня критичної свідомості та самосвідомості. Падає рівень успішності і знижується коефіцієнт засвоєння знань. Люди швидко забувають те, чого їх недавно вчили, і не можуть осилити твори класичної літератури, стають піддатливими до маніпуляцій і впливу. Кліпове мислення послаблює співчуття та колегіальність, призводить до масового синдрому розладу уваги, втрати бажання пізнання нового, спростування потреби та здатності до творчості.

В післядипломній освіті на рівні лікарів-інтернів вже прослідковується така тенденція заміни клінічного (продуктивного) мислення на фрагментарне.

Метою даної роботи було дослідження клінічного та «кліпового» мислення у лікарів-інтернів різних спеціальностей з лікувальної справи та стоматологів.

Об'єкт і методи дослідження. Нами було проведено опитування понад 100 лікарів-інтернів, які проходили навчання за модулем "Невідкладні стани" після перерви між практичними заняттями. Більш того, ними (завдяки існуючій як обов'язкової на нашій кафедрі атмосфери повної довіри між інтернами та викладачем) була люб'язно надана інформація про комп'ютерні ігри та про SMS, що були відправлені за цей час. Результати були прикро вражаючими: відправлені короткі електронні листи містили граматичні помилки в неодноскладових словах більше, ніж в 84%; тільки 15 респондентів могли виразно пояснити, що конкретно відбувалося в комп'ютерній грі за зазначений період (а не те, який був пройдено рівень), 91% опитаних не змогли відтворити прослухану мелодію (жодному з них "ведмідь на вухо не наступив"). На питання: "Навіщо замість відпочинку так напружуватися?" – була відповідь: "А ми так відпочиваємо". Кольорове та звукове різноманіття при цьому настільки інтенсивне, що людина розслаблюється, майже нічого не запам'ятовуючи з отриманої інформації. Напевно "білий шум", що заспокоює немовлят, може використовуватися в дещо модифікованому вигляді більш дорослими людьми з тією ж метою [5].

До того ж нами було виконано анонімне письмове опитування понад 200 лікарів-інтернів різних спеціальностей з лікувальної справи та стоматології з метою діагностики наявності "кліпового" мислення. Для цього була використана запропонована М. Б. Літвіною тестова методика, яка характеризується критеріальною та категоріальною валідністю та відповідає критерію надійності [6].

Результати досліджень та їх обговорення.

Згідно тестовим питанням при наявності "кліпового" мислення ("люди екрану") кількість ключових відповідей повинна бути 15 та більше. Якщо кількість відповідних балів дорівнювала 13-14, то такі результати респондентів ми відносили до групи ризику, якщо 8 та менше – до категорії "тривалого" мислення ("люди книги").

У лікарів-інтернів різних спеціальностей з лікувальної справи не було відмічено статистично достовірної міжфахової різниці між середнім результатом ключових відповідей та відсотком діагностованого "кліпового" мислення. Середній загальний результат, відсоток "кліпового" мислення та група ризику у інтернів, що навчаються на бюджетній основі були відповідно на 9,8%, 44,2% та 25,1% менше у порівнянні з інтернами, що навчаються за контрактом. В той же час у інтернів різних спеціальностей лікувальної справи відсоток осіб з "тривалим" мисленням більш, ніж вдвічі перевищував цей показник у порівнянні з інтернами-стоматологами.

Категорія "ризик" загальної бюджетної групи була менше показників, ніж у групі контракту, але водночас просліджувалася перевага молодих колег з "тривалим" мисленням.

В усіх визначених групах нами було знайдено зворотний лінійний помірний кореляційний зв'язок за шкалою Чеддока ($r_{xy} = 0,33-0,41$) між результатами тестування за вказаною методикою та коефіцієнтом успішності навчання лікарів-інтернів за модулем "Невідкладні стани".

При аналізуванні отриманої інформації напрошується висновок, що досить невелика частина респондентів підпадає під критерій діагностики "кліпового" мислення, але до цього можна додати вагому категорію прогнозованого ризику. "Але держіть гостро вухо, щоб зі слона не створилася муха" (В.В. Маяковський).

Таблиця – Клінічне та «кліпове» мислення у лікарів-інтернів різних спеціальностей з лікувальної справи та стоматологів

Спеціальності	Основа навчання	Середній результат ключових відповідей	Діагностовано		
			"Кліпове" мислення	Група ризику	"Тривале" мислення
Лікувальна справа	Бюджетна	12,5 $\pm$ 0,9	21,1%	26,3%	23,7%
Стоматологія	Контрактна	13,7 $\pm$ 1,2	37,8%	35,1%	10,8%

Сучасна освіта нездатна змусити людину створювати стійкі логічні ланцюжки і якісно систематизувати отримані дані. Натомість із кожним роком кількість людей із кліповим мисленням у стінах вищих навчальних закладів буде збільшуватися. І це може призвести до катастрофи, якщо не шукати шляхи пристосування системи вищої освіти до сучасності.

Іншу загрозу несуть нескінченні тестування. Ситуаційне завдання – форма, що традиційно використовується при вивченні клінічних дисциплін. Однак в більшості випадків завдання складені таким чином, що обмежують творчу діяльність. У завданнях містяться вже готові відповіді на питання, що виникають при об'єктивному обстеженні пацієнта. Як за правило, додається набір клінічних методів дослідження, що відображають уяву про даний клінічний стан з позицій автора ситуації складача завдання, але ніяк не інтерна [2]. Застосування тестів у освіті знижує критичні, аналітичні можливості студентів та інтернів, примушуючи вловлювати лише фрагменти того або іншого явища, без з'ясування його причин, закономірностей, без побудови логічних схем. Вирішуючи певні тестові завдання, ми, звісно, оцінюємо ерудитизм (багатознайство) інтерна, але позбавляємо його можливості аналітично мислити та навіть висловлюватися професійно. Тому перенасичення навчального процесу різного роду тестами також негативно відбивається на формуванні клінічного мислення [3].

На сучасному етапі розвитку освіти в Україні тестовий контроль інтенсивно розвивається і поширюється, а використання тестових технологій посідає особливе місце в розробці та впровадженні в навчальний процес нових підходів до оцінювання досягнень студентів і виявлення рівня знань. При підготовці до ЛІІ досить часто студенти, йдучи шляхом найменшого опору, заучують і запам'ятовують вірні відповіді до тестових завдань з «кроківських» буклетів, з яких у більшості випадків і формують тести для перевірки початкового, проміжного та кінцевого (модульного) контролю знань, що дозволяє студентам отримати високий відсоток вірних відповідей. Однак, коли справа доходить до усної відповіді щодо теоретичних питань або інтерпретації певного клінічного завдання, вміння її аналізувати та пояснити, визначити ключові патогенетичні ланки та ін., виникає багато труднощів.

При підготовці до ЛІІ з першого практичного заняття повинна проводитися систематична робота, спрямована на поступове формування в студентів та інтернів умінь розглядати клінічну ситуацію та зробити висновки, прогнози, рекомендувати заходи, спрямовані на розрішення певної проблеми. Ситуаційне завдання з банку даних містить харак-

теристику клінічного випадку з різноманітними характеристиками, вимагає застосування знань з внутрішньої медицини, їх інтеграції з іншими теоретичними й клінічними дисциплінами. Рішення клінічної задачі вимагає не тільки певного рівня теоретичної підготовки, а й аналітико-синтетичної, творчої діяльності, що є необхідною складовою формування клінічного мислення. Насупроти – "зазубрюючи" тестові завдання з існуючих баз та відповіді до них, інтерн повинен запам'ятати не тільки вірний дистрактор, а й інші (невірні). Більшість інтернів так і роблять, це і є "кліповий" підхід до розв'язання певного завдання. Нагальною проблемою сучасної вищої медичної освіти є тенденція підмінити клінічне мислення "кліповим" і зупинити цей процес майже неможливо, але не треба "з водою вихлюпувати й дитину". В сучасній педагогічній та андрагогічній літературі пропонуються різні засоби виходу з начебто глухого кута: створення граф-схем, розроблення принципів візуалізації, парадоксальні ситуації, тренінги, читання "некліпових" літературних джерел, підготовка якісної методичної продукції, формування навичок клінічного мислення, мотиваційні моменти, зацікавленість в процесі навчання тощо [1].

Наприкінці, підсумовуючи все наведене, можна зробити певні **висновки**:

1/"Кліпове" мислення було діагностовано у 21,1% опитаних, що навчаються на бюджетній основі та у 37,8% тих, хто навчається за контрактом. У лікарів-інтернів госпрозрахункової групи відмічено більш високий відсоток групи ризику та більш низький "тривалого" мислення, ніж у групі "держбюджету".

"Кліпове" мислення відтісняє клінічне мислення, принципи медичної деонтології, сприяє розвитку "фельдшеризму", тощо.

"Кліпове мислення" – процес незворотній, з яким відкрито боротися даремно та небезпечно.

Це явище вимагає детального соціального, андрагогічного та медичного дослідження, створення новітніх освітянських технологій, заснованих на "живому" спілкуванні.

"Кліпове мислення" володіє не тільки недоліками – це просто розвиток одних когнітивних навичок за рахунок інших, це нині ще "дитина в колиці", і що з неї виросте залежить від нас.

Перспективи подальших досліджень. Сучасна медична післядипломна освіта вимагає формування якісно нового підходу до навчального процесу, що базуватиметься на формуванні та розвитку клінічного мислення з урахуванням психологічних особливостей сучасної молоді, і потребує подальшого дослідження.

References

1. Hych GM. "Klipove" iuvenis cogitabat, amicus vel hostis disciplina? *Continetur. Cum enim de paedagogia*. 2016; 257 (269): 38-42. [Ukrainian].
2. Gritsenko IA. Omnium Klypovoe cogitandi. *Hominis novum progressionem de "disciplina erat illis et Social Psychology"*, 2012; 4: 71-4. [Russian].
3. Yarmola TI, Mohnachov OV, Tkachenko LA, et al. Institutio et ad exitum ab Informatization – formatio "klipovoyi" conscientia "klipovoho" cogitandi – retrorsum seu a step porro per medicinae educationem? *Improving et qualis est educatio doctores in hodiernis condicionibus: Math nauk- practical conf. Poltava, 2016*: 254-6. [Ukrainian].
4. Isaev SA, Malakhov SA. "Klypovoe cogitas ": quod utrumque psychologikum defytsyty (prostranstvennyuy focus). *Pax Psychology*. 2015; 4 (84): 177-91. [Russian].
5. Yehalov VV, Sedinkin VA, Barannik SI. "Klipove cogitabat" and modern altius medicinae educationem. *Exitus Current Education" Coll. Scientiae. articulum*. Kharkiv: "НОНОКЗ", 2017. s. 172-8. [Ukrainian].
6. Litvinova MB. Usus diagnosing klipovoho cogitabat. «*Teaching Scientia*», *Coll. Scientiae. Publications*. 2017; LXXVI. (3): 140-5. [Russian].
7. Semenovskiyh TV. Phaenomenon "klypovoho cogitandi" in elit obrazovatelnoy vuzovskoy. *Naukovedenye*. 2014; 5 (24): 1-10. [Russian].

УДК 378.147:616

КЛИНИЧЕСКОЕ И «КЛИПОВОЕ» МЫШЛЕНИЕ У ВРАЧЕЙ-ИНТЕРНОВ

Ехалов В. В., Самойленко А. В., Романюта И. А., Баранник С. И.

Резюме. Клиническое мышление – это профессиональное, творческое решение вопросов диагностики, лечения и определения прогноза болезни у данного больного. Отсутствие клинического мышления порождают во врачебной среде такое явление, как "фельдшеризм", основой которого становится современное явление – "клиповое" мышление, которое формируется как определенный ответ на рост количества информации. Исследовали клиническое и «клиповое» мышление у врачей-интернов различных специальностей лечебного дела и стоматологов. "Клиповое" мышление было диагностировано у 21,1% опрошенных, обучающихся на бюджетной основе и у 37,8% обучающихся по контракту. У врачей-интернов контрактной группы отмечен более высокий процент группы риска и более низкий "длительного" мышления, чем в группе госбюджета. Средний общий результат, процент "клипового" мышления и группа риска у интернов, обучающихся на бюджетной основе, были соответственно на 9,8%, 44,2% и 25,1% меньше по сравнению с интернами, обучающихся по контракту. В то же время у интернов разных специальностей лечебного дела процент лиц с "длительным" мышлением более чем вдвое превышал этот показатель по сравнению с интернами-стоматологами.

Ключевые слова: клиническое мышление, «клиповое» мышление, «длительное» мышления, врачи-интерны.

UDC 378.147: 616

Clinical and "Clip-On" Thinking of Doctors-Interns

Ekhalov V. V., Samoilenko A. V., Romanyuta I. A., Barannik S. I.

Abstract. Clinical thinking is a professional, creative solution of diagnostic issues, treatment and definition of disease prognosis of the patient. Lack of clinical thinking generates in the medical environment such phenomenon as "paramedicism", the basis of which is modern concept – "clip-on" thinking, that is formed as a specific response to the growth of information.

Materials and methods. Clinical and "clip-on" thinking of doctors-interns different specialties (medical profession and dentists) were studied by us. "Clip-on" thinking was diagnosed in 21,1% of respondents, trained on a budgetary basis and 37,8% of respondents on a contract basis. Higher percentage of risk group and lower "long-term" thinking was diagnosed in doctors-interns on a contract basis, than on budgetary group.

Results and discussion. The average overall result, the percentage of "clip-on" thinking and the risk group of interns on a budgetary basis, respectively, were 9,8%, 44,2% and 25,1% less than interns on a contract basis. At the same time, the percentage of people with "long-term" thinking of interns different specialties in the medical profession was more than twice as high as this compared with interns-dentists.

Conclusions. "Clip" thinking pushes aside clinical thinking, the principles of a medical deontology. "Clip thinking" is an irreversible process and to fight against is useless and dangerous. Modern medical postdegree education demands formation of qualitatively new approach to educational process, based on formation and development of clinical thinking taking into account psychological features of modern youth. This phenomenon demands detailed social, andragogical and medical research, creation of new educational technologies based on "live" communication. "Clip thinking" possesses not only shortcomings. It is just development of one cognitive skill at the expense of others. Now it is still like "the child in a cradle", and the results of this growth depends on us.

Keywords: clinical thinking, "clip-on" thinking, "long-term" thinking, interns.

Стаття надійшла 26.11.2017 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs03.01.245

УДК 612.8: 611.811: 611.018: 612.1: 616.8-00

Хламанова Л. І., Ткаченко Ю. В., Северилова М. Д.

СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РІЗНИХ ГІСТОГЕМАТИЧНИХ БАР'ЄРІВ ОРГАНІЗМУ В НОРМІ ТА ПРИ ПРОЯВІ ПАТОЛОГІЧНИХ ЗМІН, ЇХ МЕДИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ ТА РОЛЬ У ФОРМУВАННІ КЛІНІЧНОГО МИСЛЕННЯ СТУДЕНТІВ МОЛОДШИХ КУРСІВ

Національний медичний університет імені О. О. Богомольця,
Кафедра гістології та ембріології, Київ, Україна

tkachenko18119@gmail.com

Гістогематичний бар'єр – це спеціалізована структура, що знаходиться між кров'ю і тканинною рідиною та регулює обмінні процеси між ними, забезпечуючи збереження постійних фізико-хімічних властивостей і складу тканинної рідини, а також затримує проникнення у неї чужорідних шкідливих речовин із крові та попереджає імунну відповідь. У нормальному функціонуванні бар'єрів має велике значення їх будова, оточення, рівень вибіркової проникності та її регуляція. Гістогематичні бар'єри мають пряме відношення до розвитку патологічних процесів, тобто саме з них починаються захворювання. Порушення проникності, нервово-гуморальної регуляції, структурних складових та підвищення активності ферментних систем які збільшують проникність може стати підставою для розвитку багатьох патологій, в залежності від бар'єру: нервової, сенсорної систем, репродуктивних функцій, імунних процесів та інших.

Ключові слова: бар'єри організму, гістогематичні бар'єри, патології гематоенцефалічного бар'єру, патології гематоофтальмічного бар'єру, патології гематотестикулярного бар'єру.

Вступ. Проблемою залишається підвищення якості освіти в підготовці майбутніх лікарів. Формування клінічного мислення, знання фундаментальних дисциплін та набуття практичних навичок має важливе значення, особливо для студентів молодших курсів медичних університетів.

Одним із пріоритетів державної політики, спрямованої на розвиток освіти, є забезпечення готовності студентів вищих навчальних закладів до професійної діяльності, до неперервної самопідготовки в умовах динаміки суспільного і освітнього процесу.

Медичній професії доводиться вчитися усе життя після завершення базової медичної освіти та післядипломної підготовки, оскільки лікар повинен надавати медичну допомогу пацієнтам на сучасно-

му рівні. Актуальною проблемою залишається набуття фундаментальних медикобіологічних знань про закономірності структурно-функціональних зв'язків в тканинах та органах, розуміння біофізичних процесів на клітинному та субклітинному рівнях в нормі та в проявах патологічних змін.

Морфофункціональні компоненти різних бар'єрів організму виконують функцію захисту та підтримання гомеостазу в організмі людини. Ці важливі структури захищають організм від змін навколишнього середовища, попереджають проникнення в нього чужорідних організмів та шкідливих речовин, сприяють збереженню постійного складу та властивостей крові, лімфи, тканинної рідини. Як і інші пристосувальні та захисні функції організму, бар'єрна функція з'явилась в процесі еволюції та вдосконалення багатоклітинних організмів.

Мета – узагальнення ролі структурно-функціональних компонентів різних типів гістогематичних бар'єрів для поглибленого розуміння їх механізмів роботи в нормі та при прояві патологічних змін.

Методи дослідження: огляд та аналіз літературних джерел з питань будови, локалізації, функцій бар'єрів організму та їх значення для медицини, їх ролі в підтримці гомеостазу організму і в прояві патологічних змін та хвороб.

Загальна морфофункціональна характеристика бар'єрів

Бар'єрні функції – це стан і діяльність особливих фізико-біохімічних механізмів – бар'єрів; основною функцією яких є підтримання гомеостазу на тканинному рівні. Умовно бар'єри поділяють на зовнішні (шкіра, слизові оболонки, травний канал) і внутрішні (гістогематичні бар'єри різних органів).

Зовнішні бар'єри створюють передусім механічні перешкоди на шляху проникнення мікробів в організм. Наприклад, шкіра здатна здійснювати опір механічним впливам, має виражені бактерицидні властивості та захищає від радіаційних

впливів, хімічних подразників і т. д. Внутрішні бар'єри в свою чергу регулюють потрапляння з крові в органи і тканини необхідних ресурсів і відтік продуктів клітинного метаболізму. Одночасно вони перешкоджають надходженню з крові в органи і тканини чужорідних та отруйних речовин. Ці бар'єри існують між кров'ю та усіма без винятку тканинами і називаються гістогематичними [1].

Гістогематичний бар'єр – це спеціалізована структура, що знаходиться між кров'ю і тканинною рідиною, яка регулює обмінні процеси між ними, забезпечуючи збереження постійних фізико-хімічних властивостей і складу тканинної рідини, а також попереджає проникнення у неї чужорідних шкідливих речовин із крові та попереджає імунну відповідь [3].

Класифікація гістогематичних бар'єрів

До спеціалізованих внутрішніх бар'єрів, які мають особливе значення для життєдіяльності організму, відносять гематоенцефалічний бар'єр (між кров'ю і центральною нервовою системою), гематоофтальмічний бар'єр (між кров'ю і водянистою вологою ока), гематотестикулярний і гематооваріальний бар'єр (між кров'ю і тканинами статевих залоз), гематотиреоїдний бар'єр (між кров'ю та колоїдом щитоподібної залози, гематолабіринтний бар'єр (між кров'ю і вушною ендолімфою) і т. д. До гістогематичних бар'єрів належать також бар'єри між кров'ю та рідким середовищем організму (лімфою, цереброспінальною рідиною, плевральною або синовіальною рідиною). Якій відповідно називаються гематолімфатичний, гематолікворний, гематоплевральний, гематосиновіальний бар'єри. Плацентарний бар'єр не має прямого відношення до гістогематичних бар'єрів, але здійснює надзвичайно важливу функцію захисту плода [2].

Гістогематичні бар'єри поділяються на три основні групи: ізолюючі (гематоенцефалічний, гематотестикулярний), частково ізолюючі (гематоофтальмічний, гематотиреоїдний) і неізолюючі (гематооваріальний).

До основних функцій бар'єрів відносять:

- Регуляторна – забезпечує живлення органів і тканин.
- Захисна – попередження потрапляння в організм шкідливих чинників.
- Очищення – виведення продуктів розпаду та метаболізму.

Основним компонентом внутрішніх бар'єрів є ендотелій капілярів і базальна мембрана. У різних органах ендотелій капілярів має свої морфологічні особливості, що є основою його вибіркової проникності. Базальна мембрана, натомість, є більш універсальною, але теж має відмінності в різних органах.

Проникність клітинної мембрани судинної стінки залежить від: морфофункціональних особливостей, діяльності ферментних систем, механізмів нервової та гуморальної регуляції [8].

До морфофункціональних особливостей ендотелію належить наявність клапаноподібних структур, щільних замикальних контактів між сусідніми клітинами, активного трансендотеліального транспорту, пор у базальній мембрані.

У плазмі крові знаходяться ферменти, які здатні змінювати проникність судинної стінки. У нормі активність цих ферментів незначна, але при патологічних порушеннях, або під дією факторів підвищується активність ферментів, що призводить до підвищення проникності. Цими ферментами є гіалуронідаза, плазмін й інші.

Симпатичний відділ вегетативної нервової системи зменшує проникність, а парасимпатичний, навпаки, збільшує [4].

Гуморальна регуляція здійснюється активними речовинами, одні з яких підвищують проникність, а інші зменшують. Підвищують проникність медіатори: ацетилхолін, кініні, простагландини, гістамін, серотонін, метаболіти, що зменшують рН. Понижують проникність гепарин, норадреналін, іони Ca^{2+} . Зменшення опірності окремих бар'єрів по відношенню до різних патогенних агентів, що знаходяться в крові може стати причиною захворювання того чи іншого органу [7].

Структурно-функціональні властивості різних типів бар'єрів в нормі та в проявах патологічних змін

Гематоенцефалічний бар'єр (ГЕБ) – це фізіологічний бар'єр між кров'ю та нервовою тканиною, що регулює надходження з крові в цереброспінальну рідину і нервову тканину циркулюючих у крові речовин. ГЕБ належить до внутрішніх бар'єрів та виконує дві основні функції: захисну, що полягає в затримці доступу з крові до нервової тканини різних речовин, які можуть пошкодити ЦНС, та регуляторну, яка полягає в регулюванні складу цереброспінальної рідини та збереження її сталості.

Морфологічним субстратом ГЕБ є структурні елементи, розташовані між кров'ю і нервовими клітинами (**рис. 1**). Це так звані міжендотеліальні щільні контакти, які утворюються білками оклюдинами та клаудинами, а також інтердигітаціями плазмолем сусідніх ендотеліоцитів. Ці клітини лежать на базальній мембрані, яка не має пор та дуже товста. З іншого боку мембрани знаходяться відростки гліальних клітин (кінцеві ніжки астроцитів), які дуже близько розміщуються один до одного, перешкоджаючи дифузії макромолекул. Також відростки астроцитів є своєрідним пропускним пунктом, здатним вибірково пропускати з кровотоку речовини,

необхідні для живлення нервових клітин і повертати в кров продукти їх обміну (рис. 2). Важливе значення у функції гематоенцефалічного бар'єру надається так званому ферментному бар'єру. Він представлений комплексом активних речовин, що сприяють нейтралізації і руйнуванню речовин, які надходять з крові [5].

Гематоенцефалічний бар'єр має вибіркову проникність та підтримує біохімічний та електролітичний гомеостаз мозку, що є необхідним для його нормальної діяльності. Коливання вмісту кальцію в крові, рН та інших показників не повинні впливати на нервову тканину. Вона також повинна бути захищена від проникнення нейромедіаторів (наприклад гліцину, адреналіну, норадреналіну, ацетилхоліну, дофаміну, серотоніну, гама-аміномасляної кислоти (ГАМК) та іонів калію, які вільно подорожують по крові потрапляючи до нервової тканини можуть змінювати збудливість нервових клітин. При фізичному навантаженні, або після споживання їжі концентрація багатьох речовин (таких як амінокислоти, гормони, іони) у крові постійно змінюється, що могло б бути причиною погіршення функцій ЦНС. ГЕБ захищає структури мозку від потрапляння чужорідних патогенних мікроорганізмів та ксенобіотиків. Особливості будови цього бар'єру виступають перешкодою імунній відповіді, оскільки він є непроникним для великої кількості антитіл, мікроорганізмів і лейкоцитів [3].

Через гематоенцефалічний бар'єр шляхом полегшеної дифузії транспортуються речовини, необхідні для живлення ЦНС. Це глюкоза (через канал GLUT1), незамінні амінокислоти та деякі електроліти. Ліпіди, кисень, вуглекислий газ, етанол, нікотин, анестетики можуть пасивно дифундувати через мембрану бар'єра. Продукти метаболізму, білки, токсичні речовини не можуть пройти через ГЕБ, а

іони калію та низькомолекулярні замінні амінокислоти активно викачуються із мозку в кров [5].

Гематоенцефалічний бар'єр розміщений у ЦНС не суцільно. Наприклад, центр блювання у довгастому мозку, де він відсутній, повинен стежити за наявністю у крові отруйних речовин. А гіпоталамус має постійно відчувати хімічний склад крові, щоб регулювати водно-сольовий баланс, температуру тіла та багато інших фізіологічних показників.

Проникність ГЕБ для різних препаратів має важливе значення в фармакології. Наприклад, деякі антибіотики не можуть проникнути до тканин нервової системи. Пеніцилін погано проникає в ліквор навіть у високих терапевтичних дозах через погану розчинність в ліпідах. ГЕБ затримує аміни (дофамін та серотонін), але пропускає їхні кислотні попередники – L-ДОФА та 5-гідрокситриптофан, що має велике значення при лікуванні хвороби Паркінсона, розумової відсталості та психічних розладів.

Велику кількість захворювань вчені пояснюють порушенням функцій гематоенцефалічного бар'єру (ГЕБ). Його патологічна проникність сприяє проникненню в ЦНС різноманітних чужорідних речовин, продуктів порушення метаболізму. Спрямоване зниження проникності гематоенцефалічного бар'єру використовують в клінічній практиці для підвищення ефективності хіміотерапевтичних препаратів, антибіотиків, а також введення антитіл, гормонів, медіаторів, які в звичайних умовах не потрапляють в мозок, завдяки функціонуванню цього бар'єру [6].

У ряді захворювань порушується утворення щільних контактів між клітинами гематоенцефалічного бар'єру. Це відбувається, наприклад, при пухлинах головного мозку, які не містять функціональних астроцитів. Внутрішньомозкові пухлини головного мозку (гліобластоми, метастази в мозок і інші) можуть виникнути при порушенні цього бар'єру.

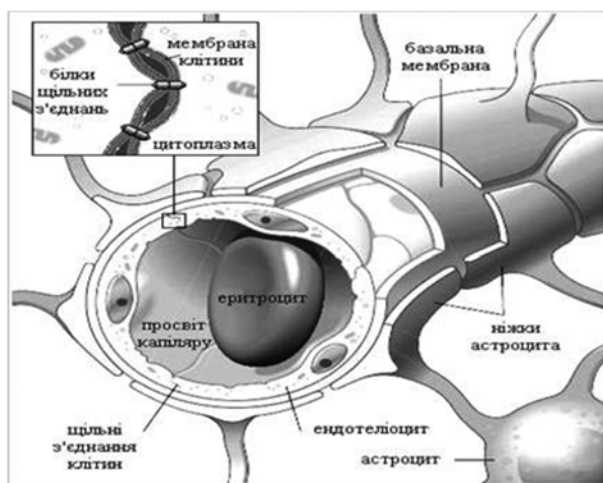


Рис. 1. Будова гематоенцефалічного бар'єру

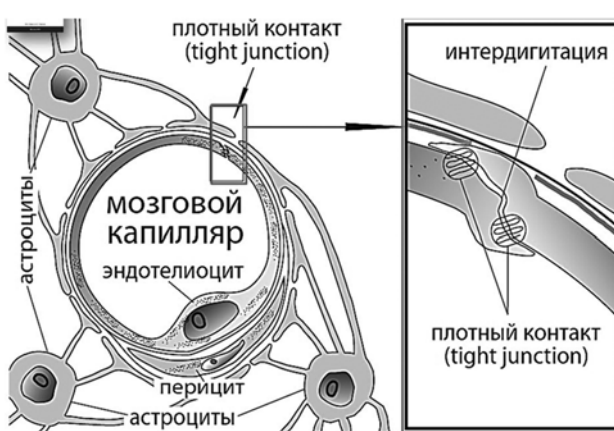


Рис. 2. Схематична будова гематоенцефалічного бар'єру

Існує ряд речовин, що дезінтегрують роботу гематоенцефалічного бар'єру і порушують його виборчу проникність. Такі пошкодження гематоенцефалічного бар'єру навколо пухлини можуть викликати вазогенний набряк мозку.

Одна з гіпотез виникнення нейродегенеративних захворювань – це порушення функцій мікрогліальних клітин. Після загибелі ендотеліоцитів, через пошкодження, або з природних причин, їх місце заповнюють клітини мікроглії. Це було показано в експерименті командою доктора Недергаард, коли через 10–20 хвилин після пошкодження капіляра головного мозку миші клітини мікроглії заповнили пошкодження [18].

Наприклад, роль порушень гематоенцефалічного бар'єру підтверджується в розвитку розсіяного склерозу. Судини мозку здорових людей непроникні для клітин крові, в тому числі імунних клітин. У хворих на розсіяний склероз відбувається міграція активованих Т-лімфоцитів в паренхіму мозку через гематоенцефалічний бар'єр, підвищується рівень прозапальних цитокінів – γ -інтерферону, ФНП- α , ІЛ-1 і інших; активуються В-лімфоцити. В результаті починають синтезуватися антитіла до білку мієліну, що призводить до формування вогнищ запальної демієлінізації [13].

Патологічна проникність ГЕБ також відіграє роль у виникненні та перебігу епілепсії. До недавнього часу вважалося, що це наслідок нападів епілепсії, а не причина. Але з отриманням нових результатів досліджень ця точка зору поступово змінилася. Наприклад, за даними лабораторії університету Амстердама, частота нападів у щурів підвищувалася відповідно відкриттю гематоенцефалічного бар'єру. Чим більш вираженим було порушення бар'єру, тим більша ймовірність тварин отримати скроневу форму епілепсії. З цими даними корелюють також результати, отримані в клініці Клівленда (США) при проведенні випробувань на свинях, а також на прикладі людей: в обох випадках судомні напади відбувалися після відкриття гематоенцефалічного бар'єру, але ніколи – до цього [10].

Також вчені пов'язують порушення функціонування гематоенцефалічного бар'єру з хворобою Альцгеймера. Наприклад, вдалося ідентифікувати два білка гематоенцефалічного бар'єру, які, ймовірно, відіграють роль у розвитку даного захворювання. Один з цих білків – RAGE – опосередковує проникнення молекул бета-амілоїду з крові в тканину головного мозку, а інший – LRP1 – транспортує їх назовні. Якщо рівновага в діяльності цих білків порушується, формуються характерні амілоїдні бляшки. І хоча застосування цих знань для терапії ще тільки в майбутньому, дають надію результати: на моделі мишей вдається запобігти відкладенню

бета-амілоїду, заблокувавши ген, відповідальний за синтез RAGE-білків в ендотеліальних клітинах. Можливо, препарати, що блокують білок RAGE, робота над створенням яких уже ведеться, матимуть подібний ефект для людини [18].

Крім того, при хворобі Альцгеймера знижена ефективність транспорту інсуліну через гематоенцефалічний бар'єр, що грає нейропротекторну роль.

Лише деякі патогенні мікроорганізми, що потрапляють у кров, здатні проникати крізь гематоенцефалічний бар'єр. До них відносяться менінгококи деякі види стрептококів – в тому числі пневмококи, гемофільна паличка, лістерії, кишкові палички та ряд інших. Всі вони можуть викликати запальні зміни як мозку – енцефаліт так і його оболонки – менінгіт. Точний механізм проникнення цих патогенів через гематоенцефалічний бар'єр до кінця не вивчений, проте показано, що запальні процеси впливають на цей механізм. Так, запалення, викликане лістеріями, може привести до того, що гематоенцефалічний бар'єр стає проникним для даних бактерій. Прикріпившись до ендотеліоцитів капілярів мозку, лістерії виділяють цілий ряд ліпополісахаридів і токсинів, які в свою чергу впливають на гематоенцефалічний бар'єр і роблять його проникним для лейкоцитів. Прониклі в тканину мозку лейкоцити запускають запальний процес в результаті якого гематоенцефалічний бар'єр пропускає і бактерії [19].

Пневмококи секретують фермент групи гемолізинів, який утворює пори в ендотелії, через які і проникає бактеріальний агент. Менінгококи і *E. coli* проникають крізь гематоенцефалічний бар'єр трансендотеліально [18].

Крім бактерій через гематоенцефалічний бар'єр в тканину мозку можуть проникати деякі віруси. До них відносяться цитомегаловірус, вірус імунодефіциту людини (ВІЛ) і Т-лімфотропний вірус людини [11].

Також відзначається роль ГЕБ при розвитку цукрового діабету, яка проявляється в фізикохімічній перебудові мембран ендотеліальних клітин і щільних контактів між ними [16].

Синдром дефіциту білка GLUT-1 – рідкісне аутосомно-домінантне спадкове захворювання при якому відзначається порушення синтезу білка GLUT-1, який відповідальний за проникність ГЕБ для глюкози і аскорбінової кислоти. Недолік надходження в тканину мозку глюкози викликає розвиток мікроцефалії, психомоторних порушень, атаксії і ряду інших неврологічних розладів

Спадкова мальабсорбція фолієвої кислоти – рідкісне аутосомно-рецесивне спадкове захворювання при якому відзначається недолік синтезу білка, який забезпечує проникність ГЕБ для фолієвої кислоти.

Ішемічний інсульт – гостре порушення мозкового кровообігу, обумовлене недостатністю надходження крові до ділянок центральної нервової системи.

Ішемічний інсульт призводить до вивільнення оксидантів, протеолітичних ферментів і цитокінів в тканині мозку, що в підсумку викликає розвиток цитотоксичного набряку і зміну проникності гематоенцефалічного бар'єру. В результаті запускається процес міграції лейкоцитів крізь ендотелій в тканину мозку, де вони викликають у тому числі ураження здорових клітин нервової тканини.

Існують численні докази зниження захисної функції гематоенцефалічного бар'єру під впливом алкоголю, в умовах емоційного стресу, перегрівання та переохолодження організму, впливу іонізуючого випромінювання. Гематоенцефалічний бар'єр у новонароджених не сформований. Тому при гіпербілірубінемії новонародженого білірубін поступає в мозок і пошкоджує ядра стовбура головного мозку (ядерна жовтяниці). Пошкодження базальних гангліїв призводить до гіперкінезій. Система периферійних нервів не захищена гематоенцефалічним бар'єром. При аутоімунних захворюваннях уражаються корінці спинномозкових нервів (синдром Гієна-Барре) і нервово-м'язові синапси (міастенія, міастенічний синдром).

Гематоофтальмічний бар'єр (ГОБ) – це спеціалізована морфологічна структура, яка регулює транспорт рідин та речовин між судинним руслом та тканинами ока, попереджає потрапляння чужорідних клітин та молекул, а також активованих імунокомпетентних клітин і антитіл [4].

Анатомічним субстратом ГОБ є ендотелій капілярів сітківки і райдужки, епітелій циліарного тіла та пігментний епітелій сітківки. Гематоофтальмічний бар'єр подібний до гематоенцефалічного і не пропускає багато речовин, в тому числі медикаментів [4].

Розрізняють дві частини бар'єру: гематоводянистий бар'єр (утворений циліарним епітелієм та капілярами райдужки), гематоретинальний бар'єр, який в свою чергу поділяється на внутрішній (утворений нефенестрованим ендотелієм кровоносних судин сітківки, між якими знаходяться щільні контакти (для внутрішніх шарів)), зовнішній утворений пігментним епітелієм сітківки (для внутрішніх шарів).

Ця система представлена ендотеліальними клітинами капілярів ока, які здійснюють обмін речовин між кров'ю та внутрішніми рідинами ока. Функція епітелію в цьому випадку не обмежується тільки його фізико-хімічними властивостями і не є пасивною. Різні речовини проникають в склоподібне тіло більш повільно, ніж у камеру водянистої вологи. Що свідчить про більш виражену бар'єрну функцію гематоретинального бар'єру ніж у гематоводя-

нистого бар'єру. Великий вплив на функцію гематоофтальмічного бар'єру має трійчастий нерв та симпатична нервова система [17].

Рогівка ока містить білок СУР1В, що каталізує метаболізм арахідонової кислоти. Утворений при цьому метаболіт інгібує Na^+/K^+ -АТФазу, що регулює секрецію внутрішньо очної рідини. Передбачається, що певні мутації в гені цього протеїну призводять до виникнення первинної глаукоми, що проявляється в ранньому дитячому віці.

Процеси дифузії значно впливають на склад водянистої вологи. Через гематоофтальмічний бар'єр швидко проходять ліпідорозчинні речовини. Речовини з молекулярною масою більш ніж 600Да не проникають через цей бар'єр. Згідно з останніми дослідженнями водяниста волога містить буферну систему, яка забезпечує постійний рівень рН шляхом нейтралізації продуктів метаболізму внутрішньоочних тканин та клітин [17].

У клініці очних захворювань найчастіше спостерігаються захворювання, що залучають окремі внутрішньоочні структури, що відносяться до однієї з трьох гістогематичних бар'єрних систем очей. Це ірідоціліарна, хоріоретинальна та папілярна системи.

1. Характерні прояви при патологічних станах бар'єрної функції судин райдужки. Виражене порушення бар'єрних функцій спостерігається при доброякісних пухлинах райдужки. При цьому судини, що йдуть до пухлини, заповнюються барвником раніше більшості нормальних судин. Судини пухлини зазвичай звиті, барвник інтенсивно пронизує пухлину.

2. При пігментній дегенерації сітківки (пігментний абіотрофія сітківки) уражається пігментний шар епітелію сітківки, а також кровоносні судини. Характерно відкладення пігменту в сітківці у вигляді кісткових тілець. Визначається перерозподіл пігменту у вигляді окремих грудочок, розташованих, в основному, уздовж судин. В уражених участках флюоресценція виявляється посиленою.

У разі порушення захисних механізмів кроворетинального бар'єру виникають різні захворювання сітківки. При цьому захищеність внутрішніх шарів сітківки (мозкова частина) і зовнішніх шарів сітківки (сенсорна частина) не однакова [17].

За захворювання внутрішніх шарів сітківки виникають при порушеннях захисних функцій однорядного шару ендотеліальних клітин капілярів.

Для ураження зовнішніх шарів сітківки шкідливі речовини проникають через три структури ока – ендотелій хоріокапілярів, мембрану Бруха і однорядний шар щільно прилягаючих одна до одної клітин пігментного епітелію сітківки.

Клініко-функціональне вивчення таких захворювань, як неврит зорового нерва, передня і задня

ішемія зорового нерва, застійний диск зорового нерва при підвищенні внутрішньочерепного тиску і різкому зниженні ВОТ, глаукомная нейропатія зорового нерва, дозволили зрозуміти ступінь порушень фізіологічної, та гістогематичної системи тканин зони диска зорового нерва [4].

Гематотестикулярний бар'єр (ГТБ) – це складний комплекс структури сім'яника, що відокремлює кров від статевих клітин, які вже пройшли кросингвер та забезпечує високу вибірковість транспорту речовин усередину сім'яних каналців, бере участь у регуляції сперматогенезу, забезпечує ізоляцію антигенних клітин сперматогенного епітелію від імунологічного апарату організму, захист і збереження клітин від шкідливих і травмуючих факторів.

Основним гістологічним субстратом гематотестикулярного бар'єру є клітини Сертолі (суспендоцити), які інвагінаціями своєї плазматичної оболонки створюють місце для сперматогенних клітин. А бокові нижні вирости сусідніх суспендоцитів, між якими містяться щільні замикальні контакти, відокремлюють базальний (зовнішній) і адлюменальний (внутрішній) поверхи. В останньому знаходяться сперматогенні клітини, які вже пройшли кросингвер. Структури стінки капіляра, як і всі інші (окрім щільних замикальних контактів між сусідніми суспендоцитами) мають не дуже гарно виражену бар'єрну функцію (рис. 3) [15].

ГТБ може бути порушений в результаті травми або в результаті хірургічних операцій (вазектомії). Сперма з каналців потрапляє в кров і викликає автоімунну реакцію. Це пояснюється тим, що клітини сперматогенного епітелію пройшли кросингвер та є чужими для організму людини. Антитіла, які

виробляються імунною системою, зв'язуються з різними антигенами на поверхні цих клітин.

Імуноглобуліни G, A і M (антиспермальні антитіла) при взаємодії з сперматозоїдами здатні їх зафіксувати, аглютінізувати, блокувати процес пенетрації в яйцеклітину. Це призводить до зашкодження процесу запліднення, або блокування процесу імплантації ембріона, навіть в разі використання допоміжних репродуктивних технологій [9].

У зв'язку з функцією гематотестикулярного бар'єру забезпечувати необхідну гормональну середовище для сперматогенезу, порушення даного бар'єру – важливий фактор виникнення порушень сперматогенезу (оліго-тератому-і азооспермії) [14].

Також відомо, що з 1950-х років вплив на дорослих щурів солями кадмію (напр. хлоридом кадмію) спричиняє серйозні ушкодження тестикулів, їх руйнівальні ефекти на гематотестикулярний бар'єр були невідомі до того, як Сетчел і Вейтс (1970) ілюстрували, що бар'єр клітин Сертолі вкрай чутливий до хлориду кадмію.

Тільки в 1990 стало відомо, що кадмій та інші токсини (напр. гліцерол), що провокують незворотню чоловічу інфертильність пов'язані, хоча б частково, з ушкодженням гематотестикулярного бар'єру. Їх дія пов'язана з руйнуванням ТЖ зв'язаних актинових філаментів і ТЖ фібрил, разом з пригніченням експресії оклудіна та / або мікротрубочок у клітинах Сертолі. Кадмій також пов'язаний зі збільшеним ризиком карценогенезу в багатьох органах, особливо в нирках, простаті, підшлунковій, легенях, шлунку і яєчках [12].

Зниження рівня ІГХ-експресії протеїну Claudin 11 при секреторній формі чоловічого безпліддя і синдромі "тільки клітини Сертолі" свідчить про

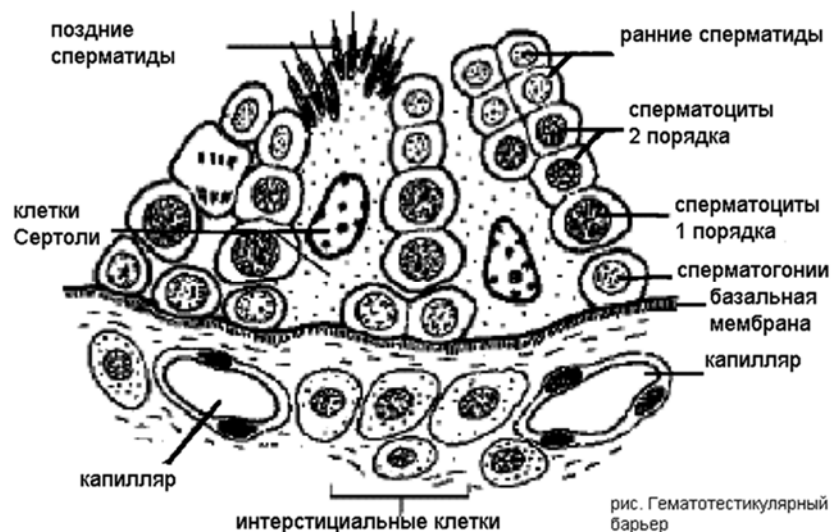


Рис. 3. Будова гематотестикулярного бар'єру

значні порушення гематотестикулярного бар'єру, які є основою розвитку додаткового імунного компонента і поглиблення патологічних змін тканини яєчка у хворих при цих формах чоловічого безпліддя.

Тому доцільно визначення ІГХК-експресії протеїну Claudin 11 як інформативного діагностичного і прогностичного показника стану гематотестикулярного бар'єру, який необхідно враховувати при діагностиці та лікуванні чоловічого безпліддя.

Заключення. Таким чином, організм кожної людини має велику кількість різних бар'єрів, які несуть велике значення в підтриманні гомеостазу та захисті організму від шкідливих чинників екзогенного та ендогенного походження. У нормальному функціонуванні бар'єрів має велике значення їх будова, оточення, рівень вибіркової проникності та регуляція останньої. Порушення проникності, нервово-гуморальної регуляції, структурних складових та підвищення активності ферментних систем, які збільшують проникність може стати підставою для розвитку багатьох патологій, в залежності від ба-

р'єру: нервової, сенсорної систем, репродуктивних функцій, імунних процесів та інших.

Гістогематичні бар'єри мають пряме відношення до розвитку великої кількості патологічних процесів, тобто саме з них починаються захворювання. Знання особливостей гістогематичних бар'єрів, дає можливість лікарям та фармацевтам створювати інноваційні та раціональні методи корекції та профілактики багатьох патологічних станів, діагностування порушень пов'язаних з цими структурами на ранніх стадіях хвороб. З'ясування функціонування бар'єрів при різних патологіях дозволяє не тільки зрозуміти причину захворювання, а й здійснити спрямований пошук способів лікування. Відкриття в цій сфері мають велике значення для лікування багатьох аутоімунних, нейродегенеративних та інших захворювань.

Студенти, набувши необхідні вміння та навички гістологічного аналізу, мають можливість комплексного бачення підходів до розгляду діагностичних проблем при рішенні майбутніх професійних ситуацій.

References

1. Bar'yerni funktsiyi [digital resource]. Available from: <http://biomedicina.com.ua/barjerni-funktsiji>. [Ukrainian].
2. BME. M, 1958. Т 6; Slovar fiziologicheskikh terminov. Pod red akad ON Hazenko. M, 1987. [Russian].
3. Vikipediya – svobodnaya entsiklopediya [digital resource]. Available from: https://ru.wikipedia.org/wiki/Hematoentsefalicheskiy_barer. [Russian].
4. Volkova OV, Eletskiy YuK. *Histologiya, tsitologiya, embriologiya*. Atlas. Moskva, «Meditsina», 1996. 157 s. [Russian].
5. Mayzelis MYa. *Hemato-entsefalicheskiy barer i ego rehulyatsiya*. M: Meditsina, 1961. [Russian].
6. Obkhodya hematoentsefalicheskiy barer. [digital resource] Dostupno: <http://medach.pro/clinical/pharm/bbb/>. [Russian].
7. Danilov RK, Klimov AA, Borovaya TH. *Histologiya cheloveka v multimedia*. SPb: «ELBI», 2004. [Russian].
8. *Fiziologiya histo-hematcheskikh barerov*. Pod red akad VN Chernihovskiy i dr. M.: izdatelstvo «Nauka», 1977. [Russian].
9. Auharek SA, de França LR. Postnatal testis development, Sertoli cell proliferation and number of different spermatogonial types in C57BL/6J mice made transiently hypo- and hyperthyroidic during the neonatal period. *J Anat*. 2010; 216: 577–88. PMID: 20525087. PMCID: PMC2871994. DOI: 10.1111/j.1469-7580.2010.01219.x.
10. Banks WA. From blood-brain barrier to blood-brain interface: new opportunities for CNS drug delivery. *Nat Rev Drug Discov*. 2016; 15 (4): 275-92. DOI:10.1038/nrd.2015.21.
11. Banks WA, Freed EO, Wolf KM, Robinson SM, Franko M, Kumar VB. Transport of human immunodeficiency virus type 1 pseudoviruses across the blood-brain barrier: role of envelope proteins and adsorptive endocytosis. *J Virol*. 2001; 75: 4681-91. PMID: 11312339. PMCID: PMC114222. DOI: 10.1128/JVI.75.10.4681-4691.2001.
12. Benoff S, Jacob A, Hurley IR. Male infertility and environmental exposure to lead and cadmium. *Hum Reprod Update*. 2000; 6: 107–21. PMID: 10782569. <https://doi.org/10.1093/humupd/6.2.107>.
13. Correale J, Villa A. The blood-brain-barrier in multiple sclerosis: functional roles and therapeutic targeting. *Autoimmunity*. 2007; 40: 148-60. PMID: 17453713. DOI: 10.1080/08916930601183522.
14. Cheng C Yan, Mruk Dolores D. The Blood-Testis Barrier and Its Implications for Male Contraception. [digital resource] Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3250082/>.
15. de Kretser D, Kerr J. *The cytology of the testis, in The Physiology of Reproduction*. Eds: Knobil E, Neill J, Ewing L, Greenwald G, Markert C, Pfaff D. New York: Raven Press, 1988. 1: 837–932.
16. Horani MH, Mooradian AD. Effect of diabetes on the blood brain barrier. *Curr Pharm Des*. 2003; 9: 833-40. PMID: 12678883. <https://doi.org/10.2174/1381612033455314>.
17. *Small animal ophthalmology: a problem-oriented approach*. Elsevier Health Sciences, 2001. P. 46.
18. Weiss N, Miller F, Cazaubon S, Couraud PO. The blood-brain barrier in brain homeostasis and neurological diseases. *Biochim Biophys Acta*. 2009; 1788: 842-57. PMID: 19061857. DOI: 10.1016/j.bbame.2008.10.022.
19. Zysk G, Schneider-Wald BK, Hwang JH, Bejo L, Kim KS, Mitchell TJ, Hakenbeck R, Heinz HP. Pneumolysin is the main inducer of cytotoxicity to brain microvascular endothelial cells caused by *Streptococcus pneumoniae*. *Infect Immun*. 2001; 69: 845-52. PMID: 11159977. PMCID: PMC97961. DOI: 10.1128/IAI.69.2.845-852.2001.

УДК 612.8: 611.811: 611.018: 612.1: 616.8-00

**СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАЗНЫХ
ГИСТОГЕМАТИЧЕСКИХ БАРЬЕРОВ ОРГАНИЗМА В НОРМЕ
И ПРИ ПРОЯВЛЕНИИ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ,
ИХ МЕДИЦИНСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ И РОЛЬ В ФОРМИРОВАНИИ
КЛИНИЧЕСКОГО МЫШЛЕНИЯ СТУДЕНТОВ МЛАДШИХ КУРСОВ**

Хламатова Л. И., Ткаченко Ю. В., Северилова М. Д.

Резюме. Гистогематический барьер – это специализированная структура, которая находится между кровью и тканевой жидкостью и регулирует обменные процессы между ними, обеспечивая сохранение постоянных физико-химических свойств и состава тканевой жидкости, а также задерживает проникновение в нее инородных вредных веществ из крови и предупреждает иммунный ответ. В нормальном функционировании барьеров большое значение имеет их строение, окружение, уровни выборочной проницаемости и их регуляция. Гистогематические барьеры имеют прямое отношение к развитию патологических процессов, то есть именно с них начинаются заболевания. Нарушение проницаемости, нервно-гуморальной регуляции, структурных составляющих и повышение активности ферментных систем, которые увеличивают проницаемость, может стать основанием для развития многих патологий, в зависимости от барьера: нервной, сенсорной систем, репродуктивных функций, иммунных процессов и т.д.

Ключевые слова: барьеры организма, гистогематические барьеры, патологии гематоэнцефалического барьера, патологии гематоофтальмического барьера, патологии гематотестикулярного барьера.

UDC 612.8: 611.811: 611.018: 612.1: 616.8-00

**Structural and Functional Characteristics
of Different Histohematological Barriers of the Organism
in Norm and during the Pathological Changes,
their Medical Significance and Role in Forming Clinical Thinking
of Junior Students**

Khlananova L. I., Severylova M. D., Tkachenko Yu. V.

Abstract. This review presents modern data on the structural and functional features of blood-brain, hemato-testicular and hemato-ophthalmic barriers and pathologies that appear as a result of their dysfunction.

The histohematic barrier is a specialized structure located between the blood and the tissue fluid regulating metabolic processes between them, ensuring the preservation of permanent physicochemical properties and composition of the tissue fluid. This barrier also prevents the penetration of harmful substances from the blood and supports an immune response of the organism.

Normal functioning of different barriers of the body is due to their structure, environment, the level of their selective permeability and their regulation. Histohematic barriers are directly related to the development of pathological processes, which means that they can become initial points of various diseases. Violation of permeability, neuro-humoral regulation, structural components and increased activity of enzyme systems that increase permeability can be the basis for developing different pathologies. According to the type of barrier there are pathologies of nervous and sensory systems, reproductive functions, immune processes, etc.

New data on histohematic barrier are of great importance for the treatment of many autoimmune, neurodegenerative and other diseases. The knowledge of different barriers functioning in normal and pathological states allows not only to understand the cause of the disease, but also to pursue the search for methods of treatment. This knowledge enables doctors and pharmacists to create innovative and rational methods of correction and prevention of many pathological conditions, diagnosis of disorders associated with these structures in the early stages of the disease.

The knowledge of histohematic barrier plays an important role in forming clinical thinking of junior students. Having acquired the necessary skills and abilities of histological analysis, junior students have the opportunity to comprehend the approaches to the diagnostic problems in solving future professional situations.

Keywords: barriers of the organism, histohematological barriers, pathologies of blood-brain barrier, pathologies of hemato-ophthalmic barrier, pathologies of hemato-testicular barrier.

Стаття надійшла 23.11.2017 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs03.01.253

УДК 579.262:57.085.2:[615.28:615.849].015.21

Дубовик О. С.¹, Мішина М. М.¹, Коробов А. М.²

КОМБІНОВАНА ДІЯ ОПТИЧНОГО ВИПРОМІНЮВАННЯ СИНЬОГО Й ЧЕРВОНОГО СПЕКТРІВ ТА АНТИСЕПТИЧНИХ ПРЕПАРАТІВ НА ЗДАТНІСТЬ ДО ФОРМУВАННЯ БІОПЛІВОК ІЗОЛЯТАМИ *PROTEUS MIRABILIS*

¹Харківський національний медичний університет,

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

²Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна,

Науково-дослідна лабораторія квантової біології та квантової медицини, Україна

mishina1969mmm@gmail.com

Проведена мікробіологічна оцінка впливу світлодіодного випромінювання синього й червоного спектрів та антимікробних препаратів на суспензійні культури *Proteus mirabilis*, збудників гнійно-запальних процесів та на їх здатність до формування щільних біоплівки. Показано, що комплексне застосування оптичного випромінювання синього та червоного спектрів з антисептичними препаратами хлоргексидином та перекисом водню, сприяє пригніченню здатності формування щільних біоплівки ізолятами.

Ключові слова: антисептичні препарати, світлодіодне випромінювання синього та червоного спектрів, біоплівки *Proteus mirabilis*.

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

Вступ. Актуальність даної теми пов'язана з необхідністю розробки раціональної протимікробної терапії, використання якої надасть можливість запобігти появі резистентних до антимікробних препаратів мікроорганізмів. Антибіотикорезистентність на сьогоднішній день виходить за рамки суто

медико-біологічної проблеми, має величезне соціально-економічне значення й у розвинених країнах розглядається загроза національної безпеки [1]. Циркулювання у лікувальних закладах різних умовно-патогенних мікроорганізмів зумовлює певний відсоток гнійно-запальних ускладнень післяопераційних ранових поверхонь, що потребує пошуку шляхів вирішення проблеми [2].

Дослідження механізмів розвитку інфекційного процесу повинні враховувати наявність у мікроорганізмів низки факторів патогенності, зокрема їх здатність утворювати бактеріальні біоплівки. Вивчення механізмів дії антибіотиків на формування біоплівки патогенними і умовно-патогенними мікроорганізмами є необхідною умовою пошуку препаратів, що здатні ефективно пригнічувати плівкоутворюючі бактерії, які викликають інфекційні ускладнення [3]. Зважаючи на існуючі недоліки медикаментозної терапії розробка нових, ефективних та безпечних для людини методів лікування на сьогодні є вкрай актуальною.

Терапевтичні переваги світлодіодного випромінювання при лікуванні ран були зареєстровані ще з 1990-х років. Однак багато з описаних результатів показують неузгодженість, в основному через помилковість методології або відсутності стандартизації в дослідженнях. Крім того, використання світлодіодів в якості терапевтичного ресурсу залишається суперечливим [4]. Сьогодні використання

фотодинамічної терапії набирає обертів, і необхідно провести більше досліджень, щоб довести її протимікробну ефективність. Однак нетоксичні з'єднання, що беруть участь у терапії із застосуванням світлодіодного випромінювання, дають певну надію на те, що вона стане ефективним механізмом боротьби з гнійно-запальними захворюваннями [5].

Тому розробка методів із застосуванням світлодіодного випромінювання та протимікробних препаратів для пригнічення здатності формування планктонними клітинами мікроорганізмів захисних форм – біоплівки в даний час є досить актуальною.

Отже, метою даного дослідження було встановлення комплексної дії антисептичних препаратів, які широко використовуються у практичній медицині, та оптичного випромінювання синього та червоного спектрів на здатність до формування біоплівки ізолятів *Proteus mirabilis*.

Об'єкт і методи дослідження. Об'єктом дослідження були антисептичні препарати (хлоргексидин та перекис водню) та *Proteus mirabilis*, що виділені від хворих з гнійно-запальними процесами. Ферментативну ідентифікацію мікроорганізмів проводили за допомогою ідентифікаційних наборів [6]. Синхронізація періодичної культури шляхом селекції за методом Мітчисона і Вінсента проводилася після встановлення кінетики росту асинхронної культури. Встановлювався режим періодичного культивування таким чином, щоб протягом експоненціального росту клітинна маса подвоювалася від двох до п'яти разів. Приготування суспензій ізолятів із визначеною концентрацією мікробних клітин проводилося за допомогою електронного приладу Densi-La-Meter (PLIVA-Lachema a.s., Чехія) за шкалою McFarland. Вимірювання оптичної щільності біоплівки мікроорганізмів проводили після добової інкубації при $t=37^{\circ}\text{C}$ та за порівнянням оптичної щільності дослідних та контрольних сформова-

них біоплівки робили висновок про ступінь формування біоплівки. Планктонні клітини, які були відібрані з добових біоплівки, інокулювали у комірки планшету, додавали суспензійне поживне середовище і термостатували у вологій камері протягом доби. Далі оцінювали ступінь агрегації мікробних клітин. Кількісним вираженням ступеня формування біоплівки і здатності до агрегації планктонних клітин є значення оптичної щільності на спектрофотометрі «Multiskan EX 355» при 540 нм. Результат визначався в умовних одиницях оптичної щільності (од.ощ.) біоплівкоутворення мікроорганізмами [7].

Опромінення *in vitro* проводилось світлодіодними джерелами синього (440–480 нм) й червоного (620–740 нм) випромінювання фотонної матриці апарата Коробова «Барва-Флекс» [8], що містить світлодіодну матрицю з суперлюмінісцентними світлодіодами і блок живлення.

Для статистичної обробки результатів використовували програму Excel і Biostat [9, 10].

Результати дослідження та їх обговорення.

Аналіз здобутих результатів показав, що при застосуванні оптичного випромінювання червоного спектру разом з антимікробним препаратом хлоргексидином встановлено пригнічення утворення планктонних клітин *Proteus mirabilis* у 3,2 рази порівняно з контролем без опромінення ($0,104 \pm 0,08$ од.ощ. та $0,328 \pm 0,04$ од.ощ.) та з антисептичним препаратом перекису водню у 5 рази ($0,066 \pm 0,08$ од.ощ.). При комплексному застосуванні світлодіодного випромінювання синього спектру й хлоргексидину встановлено пригнічення суспензійної культури *Proteus mirabilis* у 5,9 рази ($0,056 \pm 0,08$ од.ощ.), а при застосуванні перекису водню – у 5,6 рази ($0,068 \pm 0,06$ од.ощ.) порівняно з контролем без опромінення (рис. 1).

Аналізуючи результати щодо здатності формування біоплівки планктонними клітинами після комплексної дії оптичного випромінювання синього та

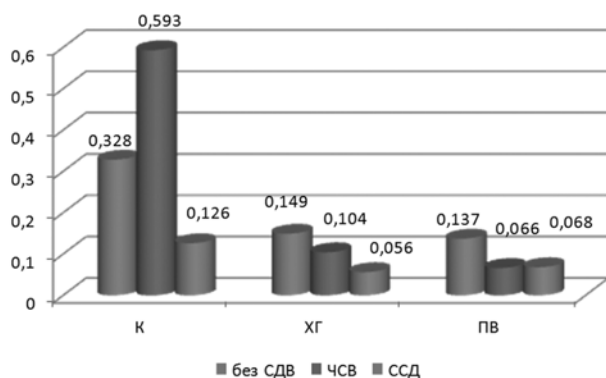


Рис. 1. Дія антисептичних препаратів й оптичного випромінювання синього та червоного спектрів на суспензійну культуру ізолятів *Proteus mirabilis*

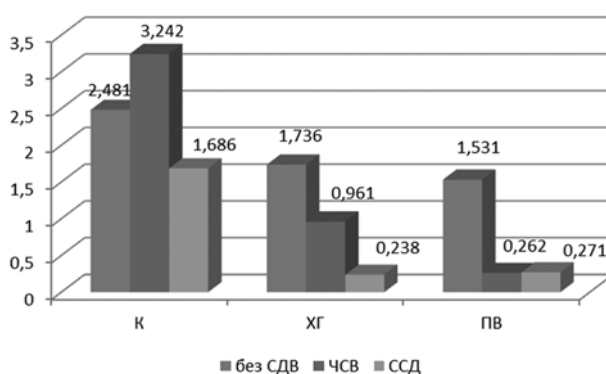


Рис. 2. Формування біоплівки ізолятами *Proteus mirabilis* за дії дослідних препаратів й оптичного випромінювання на суспензійну культуру полірезистентних штамів

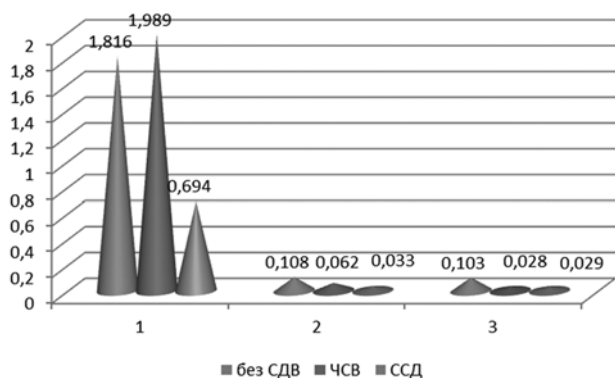


Рис. 3. Щільність планктонних клітин, що утворені біоплівками клінічних штамів *Proteus mirabilis*, за дії антисептичних препаратів і світлодіодного випромінювання червоного та синього спектрів на бактеріальну суспензію (1-контроль, 2 – застосування антисептика хлоргексидина, 3 – застосування перекису водню)

червоного спектрів та антимікробних препаратів на суспензійні культури ізолятів *Proteus mirabilis* встановлено, що під впливом світлодіодного випромінювання синього спектру значно посилюється чутливість ізолятів до хлоргексидину, що запобігає утворенню щільних біоплівок ізолятами: здатність до формування біоплівок знижується у 10,4 рази порівняно з контрольними значеннями без впливу оптичного випромінювання ($0,238 \pm 0,06$ од.ощ. та $2,481 \pm 0,09$ од.ощ.), а при комплексному застосуванні із антисептичним препаратом перекису водню – пригнічення формування біоплівок – у 9,2 рази (рис. 2).

При визначенні здатності добових біоплівок *Proteus mirabilis*, які утворилися після дії антисептичних препаратів і світлодіодного випромінювання на бактеріальні культури ізолятів, утворювати планктонні клітини встановлено, що під впливом світлодіодного випромінювання червоного спектра (рис. 3) спостерігається пригнічення утворення планктонних клітин у комплексі з хлоргексидином – у 29,3 рази, у комбінації з перекисом водню пригнічення утворення планктонних клітин спостерігається у 64,9 рази порівняно з контролем без опромінення, що можна пояснити специфікою механізму дії: у клітинах під впливом ферментів, таких як пероксидаза й каталаза, перекис водню розкладається з виділенням атомарного кисню, який виявляє антимікробні властивості. За дії червоного спектру світлодіодного випромінювання відбувається активація ферментативної активності мікроорганізмів, зокрема пероксидазної та каталазної, тож відбува-

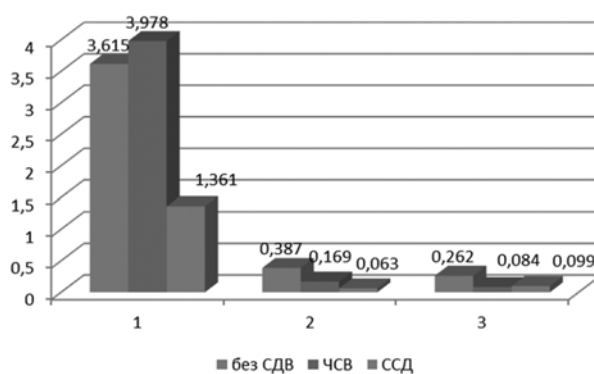


Рис. 4. Щільність нових (вторинних) біоплівок клінічних штамів *Proteus mirabilis*, що сформовані планктонними клітинами за дії антисептичних препаратів і світлодіодного випромінювання синього та червоного спектрів на суспензійну культуру

ється активне виділення кисню з подальшим запобіганням утворення нових мікробних клітин.

Оцінюючи результати, які були отримані після визначення здатності планктонних клітин *Proteus mirabilis* формувати нові біоплівки за впливу світлодіодного випромінювання синього та червоного спектрів і протимікробних препаратів було встановлено пригнічення здатності до формування нових біоплівок планктонними клітинами клінічних штамів *Proteus mirabilis*: у 21,4 рази при застосуванні червоного світлодіодного випромінювання й хлоргексидину: $0,169 \pm 0,08$ од.ощ. та $3,615 \pm 0,05$ од.ощ.; у 43 рази – при червоного світлодіодного випромінювання й перекису водню: $0,084 \pm 0,02$ од.ощ. та $3,615 \pm 0,05$ од.ощ. За дії синього спектру світлодіодного випромінювання й хлоргексидину спостерігається пригнічення формування вторинних біоплівок у 57,4 рази, а у комплексному застосуванні з перекисом водню – у 36,5 рази (рис. 4).

Висновки. Таким чином, в результаті даного дослідження обґрунтовано можливість застосування у комплексній терапії гнійно-запальних процесів оптичного випромінювання синього та червоного спектрів з антисептичними препаратами сприяє пригніченню здатності до формування біоплівок ізолятами *Proteus mirabilis*.

Перспективи подальших досліджень в даному напрямку є вивчення впливу протимікробних препаратів та світлодіодного випромінювання синього та червоного спектрів на добові біоплівки ізолятів *Proteus mirabilis*.

References

1. Svizhak VK, Deyneka SYe. Antybiotykohezystentnist: bahatohrannist problemy. *Klinichna ta eksperymentalna patolohiya*. 2014; XIII (2/48): 222-4. [Ukrainian].
2. Lyeontyeva AV, Voronkova OS, Vinnikov AI. Chutlyvist do antybiotykyv hramnehatyvnykh bakteriy – zbudnykiv uskladnen ranovykh poverkhon. *Visnyk problem biolohiyi i medytsyny*. 2016; 1 (2): 163-7. [Ukrainian].

3. Sydashenko OY., Voronkova OS, Syrovkasha EA, Vynnykov AY. Vlyyanye tseftryaksona y tetratsyklyna na formirovaniye byoplenny shtammamy Staphylococcus epidermidis. *Visnyk Dnipropetrovskoho universytetu. Seriya: Biologiya. Medytsyna*. 2014; 5 (1): 7-11. [Russian].
4. Chaves ME, Araújo AR, Piancastelli AC, Pinotti M. Effects of low-power light therapy on wound healing: LASER x LED. *An Bras Dermatol*. 2014; 89 (4): 616-23. PMID: PMC4148276. doi: 10.1590/abd1806-4841.20142519.
5. Garg T, Jain NK, Rath G, Goyal AK. Nanotechnology-Based Photodynamic Therapy: Concepts, Advances, and Perspectives. *Crit Rev Ther Drug Carrier Syst*. 2015; 32 (5): 389-439. PMID: 26559433.
6. *Metodicheskie ukazaniya po primeneniyu unifitsirovannykh mikrobiologicheskikh (bakteriologicheskikh) metodov issledovaniya v kliniko-diaagnosticheskikh laboratoriyakh*. Prilozhenie I k Prikazu Ministerstva zdravookhraneniya SSSR № 535 ot 22 Apr 1985. 123 s. [Russian].
7. Patent 47944 Ukraine, MPK G09B23/00. Sposib vidtvorennya bioplivok mikroorhanizmiv *in vitro* / Tsihanenko AYa, Mishina MM, Kurbanov RA. (UA); zayavnik i vlasnik patentu Kharkivskiy natsionalniy medichniy universitet MOZ Ukraine (UA). № U200910353; zayavl 12.10.2009; opubl 25.02.2010. Byul № 4. [Ukrainian].
8. Korobov AM, Korobov VA, Lesnaya TA. *Fototerapevticheskie apparaty Korobova serii «Barva»*. Kharkov: IPP «Kontrast», 2008. 176 s. [Russian]
9. Lapach SN, Chubenko AV, Babich PN. Statisticheskie metody v mediko-biologicheskikh issledovaniyakh s ispolzovaniem Excel. K: MORION, 2000. 320 s. [Russian].
10. Osipov VP, Lukyanova EM, Antipkin YuH, i dr. Metodika statisticheskoy obrabotki meditsinskoj informatsii v nauchnykh issledovaniyakh. K: Planeta lyudey, 2002. 200 s. [Russian].

УДК 579.262:57.085.2:[615.28:615.849].015.21

**КОМБИНИРОВАННОЕ ДЕЙСТВИЕ ОПТИЧЕСКОГО ИЗЛУЧЕНИЯ
СИНЕГО И КРАСНОГО СПЕКТРОВ И АНТИСЕПТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ
НА СПОСОБНОСТЬ К ФОРМИРОВАНИЮ БИОПЛЕНК ИЗОЛЯТАМИ
*PROTEUS MIRABILIS***

Дубовик Е. С., Мишина М. М., Коробов А. М.

Резюме. Проведена микробиологическая оценка влияния светодиодного излучения синего и красного спектров и антисептических препаратов на суспензионные культуры *Proteus mirabilis*, возбудителей гнойно-воспалительных процессов и на их способность к формированию биопленок. Показано, что комплексное применение оптического излучения синего и красного спектров с антисептическими препаратами хлоргексидином и перекисью водорода, способствует подавлению способности формирования плотных биопленок изолятами.

Ключевые слова: антисептические препараты, светодиодное излучение синего и красного спектров, биопленки *Proteus mirabilis*.

UDC 579.262:57.085.2:[615.28:615.849].015.21

**Combined Effect of Optical Radiation of the Blue and Red Spectra
and Antiseptic Drugs on the Ability to Form Biofilm
of *Proteus mirabilis* Isolates**

Dubovik O. S., Mishina M. M., Korobov A. M.

Abstract. The relevance of this topic is related to the need of developing rational antimicrobial therapy, the use of which will provide an opportunity to prevent the emergence of resistant to antimicrobial drugs of microorganisms. Despite the progress in the development and improvement of existing methods of antimicrobial therapy of purulent inflammatory processes, this problem remains a priority in modern medicine and microbiology. It happens due to the extremely high growth of antibiotic resistant strains of microorganisms, which is associated with the ability of bacteria to form a protective biofilm around them.

Thus, *the purpose of this study* was to check the complex action of antiseptic drugs that are widely used in practical medicine, and the optical radiation of blue and red spectra on the ability to form biofilm by *Proteus mirabilis* isolates.

Materials and methods. The object of the study was antiseptic drugs (chlorhexidine and hydrogen peroxide) and *Proteus mirabilis*, isolated from patients with purulent-inflammatory processes. Enzymatic identification of microorganisms was carried out using identification kits. The synchronization of periodic culture was carried out after establishing the kinetics growth of asynchronous culture. Measurement of the optical density of microorganisms' biofilm was carried out after one-hour incubation by comparing the optical density of the experimental and control biofilm formed. It helped to determine the degree of biofilm formation. The quantitative expression of the degree of biofilm formation and the ability to aggregate the planktonic cells is the value of the optical density

on the Multiskan EX 355 spectrophotometer at 540 nm. The result was determined in conventional units of optical density of biofilm formation by microorganisms. The exposure to *in vitro* was carried out by LED sources of blue (440–480 nm) and red (620–740 nm) radiation of the photon matrix of the Korobov apparatus "Barva-Flex", which contains an LED matrix with super-fluorescent light-emitting diodes and a power supply. We used the program Exel and Biostat for the statistical processing of the results.

Results and discussion. The analysis of the results showed that in the application of optical radiation of the red spectrum, along with the antimicrobial drug chlorhexidine, the suppression of the formation of *Proteus mirabilis* planktonic cells was 3.2 fold compared with the control objects without irradiation and 5 times the antiseptic preparation of hydrogen peroxide. In the complex application of the LED radiation of the blue spectrum and chlorhexidine, suppression of the suspension culture of *Proteus mirabilis* was detected in 5.9 times, while in the case of hydrogen peroxide application it was 5.6 times compared with the control objects without irradiation. Analyzing the results of the ability of the biofilm formation with planktonic cells after the complex action of optical radiation of blue and red spectra and antimicrobial agents on suspensions of isolates of proteins, *Proteus mirabilis* we found out that under the influence of light emitting diodes of the blue spectrum the sensitivity of the isolates to chlorhexidine significantly increases, which prevents the formation of dense bioplates by isolates: the ability to form biofilm is reduced in 10.4 times in comparison with the control values without any influence of optical radiation and in the complex application with an antiseptic preparation of hydrogen peroxide - inhibition of the formation of biofilm – 9.2 times.

With the definite ability of day biofilm *Proteus mirabilis*, which were formed after applying antiseptic drugs and LED radiation on bacterial cultures of isolates, to form planktonic cells, it was established that under the influence of LED radiation of the red spectrum there is a suppression of the formation of planktonic cells in the complex with chlorhexidine – 29.3 times, in combination with hydrogen peroxide. The inhibition of the formation of planktonic cells was observed to be 64.9 times compared with the control without irradiation, which can be explained by the specific features of action mechanism: the cells under the influence of enzymes such as peroxidase and catalase, hydrogen peroxide decomposes to release atomic oxygen antimicrobial properties. Under the influence of the red spectrum of light-emitting diode radiation, activation of the enzymatic activity of microorganisms, in particular peroxidase and catalase, was taking place, therefore, an active oxygen release occurred, and subsequent prevention of the formation of new microbial cells.

Evaluating the results obtained after determining the ability of planktonic cells *Proteus mirabilis* to form new biofilms under the influence of LED radiation of blue and red spectra and antimicrobial drugs, the inhibition of the ability to form new biofilms with planktonic cells of clinical *Proteus mirabilis* strains was established: 21.4 times with the use of red LED and chlorhexidine and 43 times for the action of red LED and hydrogen peroxide. Under the influence of the blue spectrum of LED radiation and chlorhexidine, the suppression of the formation of secondary biofilms was observed – 57.4 times, and in the complex application with hydrogen peroxide – 36.5 times.

Conclusions. As a result of this study, we substantiated the possibility of application optical radiation of blue and red spectra with antiseptic agents in the complex therapy of purulent-inflammatory processes. This contributes to depression of the ability to form biofilms with *Proteus mirabilis* isolates.

Further research in this area should be dedicated to the study of the effects of antimicrobial drugs and LED radiation of blue and red spectra on the day-to-day biofilm isolates *Proteus mirabilis*.

Keywords: antiseptic drugs, light-emitting diode radiation of the blue and red spectra, biofilm *Proteus mirabilis*.

Стаття надійшла 15.11.2017 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

ВПЛИВ СВИНЦЮ НА ДЕЯКІ ПОКАЗНИКИ ЕКСКРЕЦІЙ ЛАБОРАТОРНИХ ШУРІВ В УМОВАХ ЕКСПЕРИМЕНТУ

Дніпропетровська медична академія, Дніпро, Україна

verashatornaya67@gmail.com

У статті розглядаються результати експерименту зі штучного введення Pb в організм лабораторних щурів. Надається конкретна інформація про кількість екскрецій з розрахунку на 1 г ваги тіла упродовж дослідження, добовий об'єм виведення політанта, порівняльна характеристика даного процесу у дослідних та контрольних тварини.

Встановлені показники концентрацій основних мікроелементів, також наводиться порівняльна характеристика кількості основних токсикантів – кадмію та свинцю – у тварин обох груп та їх зміна під час проведення досліду у контрольних та дослідних тварин. Визначені кореляційні зв'язки концентрації свинцю з концентраціями інших мікроелементів упродовж експерименту. Встановлені деякі особливості взаємодії досліджуваного політанта з іншими мікроелементами у екскреціях як експериментальної, так і контрольної груп тварин.

Ключові слова: свинець, виведення, екскреції, концентрація, кореляція.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дослідження виконано у рамках науково-дослідної роботи кафедри медичної біології, фармакогнозії та ботаніки Державного закладу «Дніпропетровська медична академія МОЗ України» «Біологічні основи морфогенезу органів та тканин під впливом нанометалів в експерименті», № державної реєстрації 0115U004879.

Вступ. Проблема забруднення навколишнього середовища продовжує залишатися однією з найбільш важливих та актуальних проблем сучасності, у тому числі і для нашої країни та нашого регіону [8]. Серед найнебезпечніших забруднювачів природи та її об'єктів присутні важкі метали, що, як результат промислової діяльності, у великій кількості надходять у навколишнє середовище [7]. Розповсюджуючись серед усіх ланок природного середовища, токсичні речовини проникають і накопичуються як у тваринних об'єктах, так і в людському організмі, що є небезпечним для здоров'я людини [5, 6, 11]. Глобальне забруднення природного середовища призвело до необхідності організації

системи контролю за його станом – екологічного моніторингу, однією з головних проблем якого є вибір різновидів індикаторів, чутливих до тих або інших політантив [3]. Мишоподібні гризуни є одними з деяких ссавців, що живуть у зонах промислового забруднення [2]. Саме тому вони й були обрані для проведення експерименту.

Одним із найбільш небезпечних для живого організму мікроелементів є свинець. Щорічно в навколишнє середовище у вигляді силікатного пилу, вулканічного диму, випаровувань лісів та ін. потрапляє до 210 тисяч тон Pb. Техногенними джерелами є вихлопні гази, стічні води, пил, який розсіюється під час роботи машин. Внаслідок виробничої діяльності людини в світовий океан щорічно надходить до 460 тис. тон Pb. Також він застосовується у виробництві кабелів, у хімічному машинобудуванні, для одержання тетраетилсвинцю і свинцевих пігментів, як компонент різноманітних сплавів [1]. Pb і його оксиди застосовуються у виробництві акумуляторів. Багато сполук Pb використовуються для виготовлення фарб, зокрема свинцевого білила, оксид свинцю (II) застосовується у виробництві скла, глазурі, емалі, оліфи; гуми та сірників [5, 6].

Свинець – це токсикант, який не має визначеної біологічної ролі, але може значною мірою накопичуватися в організмі тварин і людини [17]. Хронічне його надходження в організм призводить до суттєвих незворотних порушень сперматогенезу [16] і естрального циклу, глибоких дегенеративних змін у фолікулярному апараті, деформації зародка і спонтанних абортів у тварин [3]. Токсикант здатний уражати центральну й периферичну нервову систему, кістковий мозок [10, 18], кров, судини, генетичний апарат клітин, має гонадо- та ембріотоксичну дію. Дія Pb на кровотворення пов'язана з його впливом на ферментативні процеси [1, 9, 15]. При внутрішньовенній ін'єкції Pb первинно відкладається в кістках, печінці та нирках [4], але міцно втримується тільки в кістковій тканині. Свинець тісно пов'язаний з обміном у кістковій тканині [1].

Із сечею з організму виводиться біля 5–10% харчового раціону Pb, що може служити непрямою

вказівкою на рівні його надходження в організм. Середній вміст Pb у сечі становить у середньому 0,044 мг/добу. Сvineць, що виявляється в калі, є, в основному, часткою елементу, що не всмокталася, однак деяка частина його також виділяється із жовчю [14]. Вміст Pb у калі відповідає надходженню його з їжею [1]. Виділення з калом в цілому характерне для важких металів, однак особливості та механізми цього процесу до кінця не вивчені. Виведення Pb, наприклад, істотно збільшується при збільшенні в раціоні білкових продуктів [12]. Добове надходження Pb в організм людини становить 20–400 мкг. Біля 90% токсиканту потрапляє із продуктами харчування рослинного походження; інше – з водою та атмосферним повітрям. Найбільш чутливі до отруєння Pb і його сполуками – собаки й коні; помірно – кішки та кролики; малочутливі – морські свинки, барани, кози; найбільш стійкі – пацюки, миші, птахи [1].

Мета дослідження. Дослідження конкретних та чітких закономірностей екскреторного виведення небезпечного токсичного мікроелементу, свинцю, з організму лабораторних щурів після його перорального надходження під час хронічного експерименту – головна мета дослідження. Встановлення конкретних об'ємів екскрецій у тварин дослідної та контрольної групи, визначення концентрацій як даного політанта, що досліджується, так і інших мікроелементів, а також встановлення кореляційних зв'язків між різними компонентами токсичного забруднення та свинцем.

Матеріал і методи дослідження. У ході проведеного експерименту (щери), тривалість якого становила 16 днів, було використано 2 групи тварин, одна з яких була експериментальною, а друга – контрольною. Всі тварини обох груп були помі-

щені в окремі клітки з однаковими умовами перебування. Щодня у тварин збиралися екскременти та замінювалася підстилка із фільтрувального паперу, у який збиралася сеча за минулу добу. Кожній тварині експериментальної групи вводилася своя, індивідуальна доза Pb, розрахована залежно від ваги даної тварини, але однакова добова доза свинцевого розчину, який додавали в їжу експериментальній групі щурів з розрахунку 30 мг/кг. Всі зібрані під час експерименту екскременти й фільтрувальний папір із сечею були оброблені для подальших досліджень у лабораторних умовах.

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).

Визначення концентрацій мікроелементів проводили на атомно-абсорбційному спектрофотометрі AA-30 виробництва фірми «Карл Цейс Йена».

Результати досліджень та їх обговорення.

Оскільки всі тварини, хоч і мали однаковий вік та приблизно однакову вагу, усе ж таки мали деякі відмінності у цьому показнику, тому, з метою отримання найбільш достовірних та показових даних, кількість екскрецій перераховувалася з розрахунку на 1 г ваги тіла кожної тварини, що дало можливість статистично достовірно порівнювати ці показники, як для всіх тварин даного дослідження, так і інших досліджень, подібних за спрямуванням (рис. 1). У цілому, об'єми виділення екскрецій на 1 г ваги тіла тварини достатньо значні, як для представників дослідної, так і контрольної групи. Показники

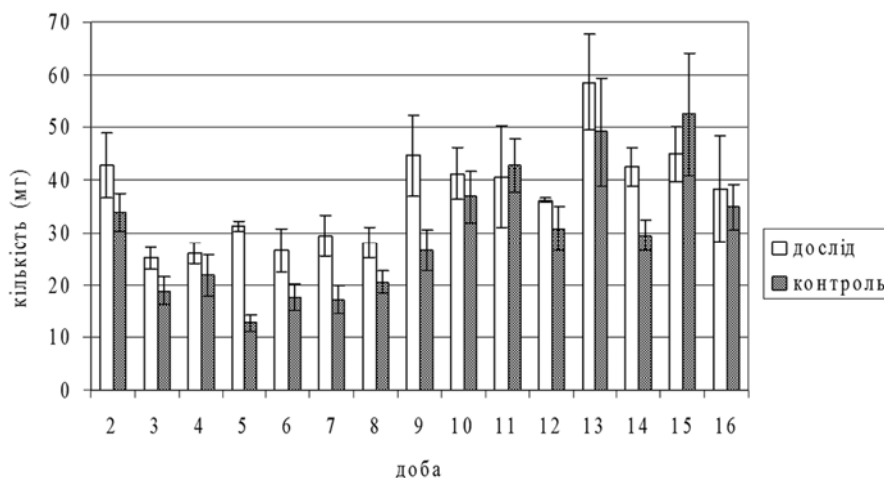


Рис. 1. Кількість екскрецій на 1 г ваги тварини

Примітки: $r = 0,82$; $p < 0,05$.

тварин дослідної групи превалюють над аналогічними показниками контрольних тварин протягом усього експерименту, за виключенням 11 і 15 доби. В перші дні проведення дослідів відбувається деяке зниження кількості екскрецій. Так, у дослідних тварин з 43 мг до 25–30 мг протягом 3–8 доби, різке збільшення до 45 мг спостерігається на 9 добу, та майже до 60 мг на 13 добу експерименту, після чого відбувається зменшення кількості до рівня 39–45 мг. Така ж хвилюподібна динаміка характерна і для зміни кількості екскрецій у тварин контрольної групи. Процеси, які відбуваються з показниками тварин обох груп, майже ідентичні, що підтверджує достатньо високий коефіцієнт кореляції між змінами цих показників ($r = 0,82$).

Таким чином, у перший тиждень проведення дослідів відбувається незначне зменшення кількості екскрецій, що може свідчити про деяку пригніченість фізіологічного стану тварин в умовах експерименту. У другий тиждень дослідів (друга половина) спостерігається збільшення об'єму екскрецій у порівнянні з початком експерименту. Це може свідчити як про деяке покращення стану тварин, адаптації та звикання до умов, так і про інтенсифікацію виведення поллютанту свинцю (але таке припущення може існувати тільки для дослідної групи тварин). Середні показники кількості екскрецій (на 1 г ваги тіла тварин) дослідної групи – $37,1 \pm 7,6$ мг, контрольної групи – $29,7 \pm 9,7$, що у цілому також демонструє збільшення екскрецій саме у тварин дослідної групи, можливо, як адаптивну реакцію для виведення з організму небезпечного поллютанту.

Також під час дослідження були визначені концентрації деяких, найбільш поширених мікроелементів, біогенних та токсичних. З метою встановлення можливого кореляційного зв'язку Pb з різними мікроелементами був розрахований відповідний коефіцієнт в екскреціях тварин обох груп (табл. 1).

Таблиця – Коефіцієнт кореляції концентрації важких металів і концентрації Pb в екскреціях обох груп тварин ($p < 0,05$)

Групи	Fe	Mn	Cu	Zn	Ni	Cd
дослід	–0,08	0,76	0,87	0,85	0,62	0,51
контроль	0,39	0,38	0,42	0,35	0,16	0,22

Результати свідчать про фактичну відсутність кореляції між концентраціями мікроелементів і Pb в екскреціях тварин контрольної групи, і достатньо високими показниками даного коефіцієнта для деяких мікроелементів у тварин дослідної групи. Так, для Ni він складає $r = 0,76$, а для Cu і Zn, відповідно, $r = 0,87$, і $r = 0,85$. Це свідчить про суттєвий взаємозв'язок між цими важкими металами. Що стосується іншого небезпечного поллютанту Cd, то кореляційний зв'язок з ним протягом усього експерименту незначний ($r=0,51$). Але він суттєво збільшується, якщо брати до уваги тільки другу половину проведення дослідів (другий тиждень, з 9 доби). Тоді коефіцієнт складає $r=0,93$, що свідчить про майже синхронні процеси у зміні концентрації цих небезпечних поллютантів.

Концентрація Pb у екскреціях тварин дослідної групи превалює над аналогічними показниками щурів контрольної групи, що цілком логічно та закономірно, оскільки в їх організм штучно надходили достатньо високі концентрації даного елемента. Дана перевага варіює від 1,09 до 15,70 разів під час експерименту. Зміна концентрації найбільш небезпечних мікроелементів – токсикантів свинцю та кадмію – у тварин дослідної групи представлена на рис. 2.

Показники концентрації Pb домінують над аналогічними показниками кадмію протягом усього експерименту, за винятком 4 та 9 доби. Як зазначалося вище, у першій половині проведення дослідів не встановлено наявності кореляції між концентраціями цих

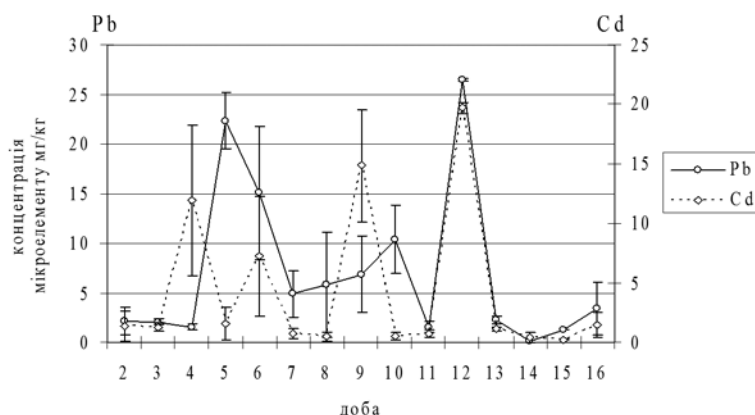


Рис. 2. Концентрація Pb і Cd в екскреціях тварин дослідної групи

Примітки: 16 діб – $r = 0,51$; 9-16 доба $r = 0,93$; $p < 0,05$.

токсикантів, але вона чітко простежується після 8 доби, тобто у другій половині експерименту. Це може свідчити про встановлення тісних кореляційних зв'язків між токсикантами через тиждень після початку експерименту та синхронізації процесу виведення їх з екскреціями.

Для Pb характерна наявність двох максимумів концентрацій, які встановлені на 5 та 12 добу досліду, тобто на середину 1 та 2 тижня. До, після і між цими піками показника концентрації відзначається його зниження. Це свідчить про деяку циклічність у процесі формування концентрації свинцю в екскреціях тварин, пов'язану зі складністю процесів адаптації.

Висновки. Таким чином, проведені дослідження встановили, що кількість екскрецій (на 1 г ваги щура) у тварин дослідної групи впродовж експерименту, як правило, домінує над аналогічними показниками тварин контрольної групи. У другий тиждень досліду (друга половина) спостерігається збільшення об'єму екскрецій у порівнянні з початком експерименту у тварин обох груп. Це може свідчити як про деяку адаптацію та звикання до умов проведення експерименту, так і про інтенсифікацію виведення поліютанту свинцю. В цілому, збільшення екскрецій у тварин дослідної групи є адаптивною реакцією для виведення з організму небезпечного поліютанту.

Встановлено кореляційний зв'язок між концентраціями Pb та Mn, Cu, Zn у дослідних тварин та незначну кореляцію у тварин контрольної групи. Це свідчить про суттєвий взаємозв'язок між цими важкими металами в екскреціях щурів. Також існує суттєвий зв'язок між змінами концентрацій Pb і Cd у тварин дослідної групи, але він виявляється тільки на другий тиждень проведення експерименту. Тоді коефіцієнт складає $r=0,93$, що свідчить про майже синхронні процеси у зміні концентрації цих небезпечних поліютантів.

Перспективи подальших досліджень. Проведені дослідження у подальшому дають можливість встановити об'єми виведення свинцю з організму кожної тварини за визначений період часу. Крім того, стає можливим визначати відсоток токсиканту, який виводиться з екскреціями відносно до об'єму, який надходить в організм тварини. Такі дослідження можна провести для будь якого мікроелементу. Підхід, запропонований у цьому дослідженні, можливо екстраполювати на будь-які тваринні організми, включаючи людину, що дозволить розраховувати об'єми виведення металів з організму, яке відбувається різними шляхами, а також оцінювати накопичення в організмі небезпечних мікроелементів.

References

1. Bandman AA, Gudkovskiy GA, Dubeykovskaya LS. *Vrednye khimicheskie veshchestva. Neorganicheskie soedineniya elementov I-IV grupp.* L: Khimiya, 1988. 521 s. [Russian].
2. Bezel VS, Sadykov OR, Sadykov OF. *Nakoplenie svintsya mishevidnymi gryzunami v prirodnykh populyatsiyakh. Ekologiya.* 1984; 6: 26-9. [Russian].
3. Berezina OV. *Izuchenie toksichnosti svintsya, kadmiya, serebra, i bora po uskorennoy metodike issledovaniya operantnogo povedeniya zhivotnykh.* V kn: *Sovremennye problemy gigienicheskogo reglamentirovaniya i kontrolya kachestva okruzhayushchey sredy.* M, 1981. s 127–30. [Russian].
4. Vepryuk YuM. *Vpliv ksenobiotikiv na funktsiyi nirok statevonezrilykh ta statevozrilykh shchuriv. Bukovinskiy medichnyi visnik.* 2009; 13 (4): 53–7. [Ukrainian].
5. Voynar AO. *Biologicheskaya rol mikroelementov v organizme zhivotnykh i cheloveka.* M, 1953. 187 s. [Russian].
6. Voynar A. I. *Mikroelementy v zhivoy prirode.* M, 1962. 94 s. [Russian].
7. *Gigienicheskie kriterii sostoyaniya okruzhayushchey sredy. 3. Svinets. Sovmestnoe izdanie Programmy OON po okruzhayushchey srede i Vsemirnoy organizatsii zdavookhraneniya.* Zheneva: VOZ, 1980. 193 s. [Russian].
8. Dobrovolskiy VV. *Geografiya mikroelementov. Globalnoe rasseyanie.* M, 1983. 272 s. [Russian].
9. Dmitrukha NM, Lugovskiy SP, Lagutina OS. *Kharakteristika imunotoksichnoy diyi spoluk svintsyu z mikro- ta nano-chastinkami. Suchasni problemi toksikologiyi, kharchovoyi ta khimichnoyi bezpeki.* 2014; 1/2 (64–65): 59-66. [Ukrainian].
10. Lugovskiy SP. *Morfo-funktsionalna kharakteristika golovnoho mozku shchuriv pri khronichnomu vplivi na organizm malikh doz svintsyu. Sovremennye problemy toksikologiyi.* 2005; 3: 36-43. [Ukrainian].
11. Arkhipova OG, Bezel VS, Pavlovskaya NA, Shirokov YuG. *Kolichestvennye sootnosheniya mezhdru kontsentratsiy svintsya v vozdukh i biosredakh organizma cheloveka. Gigiena truda i prof zabolevaniya.* 1984; 2: 21-4. [Russian].
12. Kutsenko SA *Osnovy toksikologii.* SPb, 2002. Tom 4. 119 s. [Russian].
13. Trakhtenberg IM. *Kniga pro otruti ta otruyennya. Narisi toksikologiyi* [per z ros]. Ternopil: TDMU, 2008. 364 s. [Ukrainian].
14. Castellino N, Colicchio G, Rossi A. *Folia Med. ... Technicon Symp.* New York–London, 1965. p 285-90.
15. Fioresi M, Simoes MR, Furieri LB, Broseghini-Filho GB, Vescovi MVA, Stefanon I, Vassallo DV. *Chronic lead exposure increases blood pressure and myocardial contractility in rats. PLoS One.* 2014; 9 (5): e96900. PMID: PMC4026242. doi: 10.1371/journal.pone.0096900.

16. Wang L, Xun P, Zhao Y, Wang X, Qian L, Chen F. Effects of lead exposure on sperm concentrations and testes weight in male rats: a meta-regression analysis. *J Toxicol Environ Health A*. 2008; 71 (7): 454–63. PMID: 18306093. DOI: 10.1080/15287390701839331.
17. Gidlow DA. Lead toxicity. *Occupational medicine*. 2004; 54: 76–81.
18. Mameli O, Caria MA, Metis F, Solinas A, Tavera C, Ibba A, Tocco M., Flore C, Randaccio FS. Neurotoxic effect of lead at low concentrations. *Brain Research Bulletin*. 2001; 55 (2): 269–75. PMID:11470326. DOI: 10.1016/S0361-9230(01)00467-1.

УДК 57.084.1+599.323.45

ВЛИЯНИЕ СВИНЦА НА НЕКОТОРЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ЭКСКРЕЦИЙ ЛАБОРАТОРНЫХ КРЫС В УСЛОВИЯХ ЭКСПЕРИМЕНТА

Земляной А. А.

Резюме. В статье рассматриваются результаты эксперимента по искусственному введению Pb в организм лабораторных крыс. Приводится конкретная информация о количестве экскреций в расчете на 1 г веса тела животных во время исследования, суточный объем выведения поллютанта, сравнительная характеристика данного процесса у экспериментальных и контрольных животных.

Установлены показатели концентраций основных микроэлементов, и приводится сравнительная характеристика количества основных токсикантов – кадмия и свинца – у животных обеих групп и их изменение во время проведения опыта у контрольных и экспериментальных животных. Определены корреляционные связи концентрации свинца с концентрациями других микроэлементов во время опыта. Определены некоторые особенности взаимодействия исследуемого поллютанта с другими микроэлементами в экскрециях экспериментальной и контрольной групп животных.

Ключевые слова: свинец, выведение, экскреции, концентрация, корреляция.

UDC 57.084.1+599.323.45

Lead Effects on Some Excretion Indicators of Laboratory Rats under Experimental Conditions

Zemlianoy O. A.

Abstract. Contamination of the environment is one of the most important and urgent problems of today's world. Heavy metals are considered to be the most dangerous environmental contaminants that are polluted into the environment in large volumes, primarily as a result of industrial activities. Lead is one of the most dangerous microelements for living organisms. This toxicant can be accumulated in animals and humans to significant levels. Chronic intake of lead causes numerous severe irreversible disorders.

The main purpose of present research was to study the specific and quantitative tendencies in excretory withdrawal of lead from the body of laboratory rats after oral intake of the metal. Precise amounts of metal in the excretions in experimental and control groups were determined. The concentrations of the pollutant were measured, and the correlations between the various components of toxic pollution and lead concentration were found.

Objects and Methods. The duration of the experiment was 16 days. During the investigation, two groups of animals were used, one of which was experimental, and the other – control group. All animals in both groups were placed in individual cages with identical conditions. Individual Pb doses were administered to every animal in experimental group, depending on the weight of the animal, but equal daily dose in mcg per 1 mg of body weight was administered to all experimental animals.

Results and its discussion. The research demonstrated that the volume of excretions per 1 g of body weight of the animals were rather high in both experimental and control groups. Throughout the experiment, the volumes for the animals in experimental group prevailed over those for control animals. During the first week of the experiment, slight decrease in the number of animal excretions in both groups was registered. This may indicate depression of some physiological parameters of animals in the experimental settings. During the second week of the experiment (second half of the experiment), an increase in the volume of excretions was found, compared with the beginning of the experiment. This may indicate a slight improvement in animal condition and their adaptation to the experimental settings, accompanied by the intensifying in the withdrawal of the lead as environmental pollutant. However, such assumptions may be valid only for the experimental group of animals. Average number of excretions (per 1 g of body weight of the animal) were $37,1 \pm 7,6$ mg for the experimental group, and $29,7 \pm 9,7$ mg for the control group. These figures predominately support an increase in excretions in animals of the experimental group, perhaps due to adaptive response directed to the remove excess of harmful pollutant out of the body.

We also determined concentrations of some of the most common trace elements, both biogenic and toxic. To investigate possible relations between Pb concentration and the content of other elements, correlation coefficients were determined. Correlations between the Pb and concentrations of Mn, Cu, Zn were found in experimental animals, while those relations in control animals were only minor. This suggests a significant relation between the accumulations of various heavy metals. Regarding another dangerous pollutant, Cd, the correspondent correlation throughout the experiment was insignificant ($r = 0,51$). However, it greatly increased and became significant, when only the second half of the experiment was taken into account (the second week, starting from the 9th day). In this case the correlation coefficient was as high as 0,93, indicating almost synchronous processes in the changes in the concentrations of these dangerous pollutants.

The concentrations of Pb in the excretion of the animals in experimental group were 1.09–15.70 times higher than those in control group. Indicators of lead accumulation dominated over those of cadmium accumulation throughout the experiment, with except of days 4 and 9. For Pb, two peaks of concentration were characteristic, which occurred on the days 5 and 12 of the experiment, e.g., in the middle of 1st and 2nd weeks. Before, after and between those peaks, Pb concentration declined. This fact suggests some recurrence in the process of lead excretion in animals, due to the complexity of adaptation process.

The results of the experiment make possible further evaluation of the rates of lead withdrawal from the body for each animal during a given period of time. Our results also allow determination of the proportion of the excreted toxicant compared to the total amount of the metal in animal's body. Such studies should be conducted for all major microelements, which will provide basis for the investigations of animal adaptation to polyelemental contamination. The approach proposed in our experiment could be extrapolated to any animal species, including humans, as it provides methodology to assess the volumes of excretion of different microelements, by different ways, and to estimate accumulation of hazardous trace elements in the body.

Keywords: lead, withdrawal, excretion, concentration, correlation.

Стаття надійшла 7.11.2017 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

ОСОБЛИВОСТІ ПОРУШЕНЬ ПРИРОДЖЕНОГО ІМУНІТЕТУ ПРИ ПРОФЕСІЙНИХ БРОНХОЛЕГЕНЕВИХ ПРОЦЕСАХ

Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, Україна

npilypenko.kharkiv@gmail.com

Найбільш небезпечним серед шкідливих факторів ливарного виробництва по агресивності впливу на організм працюючих вважається пил, що вміщує кварц, тому у працюючих пилоутворюючих виробництв особливо перевантаженими виявляються функції, які здійснюються за допомогою факторів природженого імунітету, це значно збільшує можливість розвитку порушень роботи бронхолегеневої системи працюючих, зокрема порушення вентиляції легень та розвитку незворотних патологічних станів.

У дослідженні брали особи які працюють в умовах підвищеної концентрації пилу – 107 практично здорових та 142 працівника з порушеннями вентиляції легень.

Стан природженого захисту оцінювали за рівнем активності фагоцитозу, продукції активних форм кисню за допомогою спонтанного НСТ-тесту та активності комплементу.

В результаті у обстежених осіб встановлена залежність активності природженого імунітету від типу порушень вентиляції легень.

Ключові слова: природжений імунітет, виробнича пил, рестриктивні та обструктивні типи порушення вентиляції.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота була виконана у рамках НДР Харківського НДІ гігієни труда і професійних захворювань «Клініко-епідеміологічні дослідження стану здоров'я та умов праці з впровадженням концепції управління ризиками професійної та виробничо-обумовленої захворюваності у працівників машинобудування, які працюють у шкідливих та небезпечних умовах», № державної реєстрації 01080005245.

Вступ. Природжений імунітет формує першу лінію захисту організму, тобто забезпечує розпізнавання чужорідних молекул, які експресують збудники інфекцій, знищує носіїв за допомогою комплексу реакцій, насамперед, фагоцитозу, активує каскад комплементу. В рамках вродженого імунітету сформувався додатковий механізм відповіді на

ендогенні сигнали небезпеки, крім того активація вродженого імунітету необхідна для запуску адаптивного імунітету [1]. На організм працівників ливарного виробництва діє низка шкідливих чинників: пил, мікроклімат, вібрація, шум, інфрачервоне випромінювання та інші [2]. Найбільш небезпечним в серед них вважається пил, що вміщує кварц, це значно збільшує кількість випадків розвитку порушень функціонування бронхолегеневої системи працюючих, зокрема порушень вентиляції легень. Однією з причин розвитку таких порушень вважається перевантаження імунної системи, насамперед, природженого імунітету [3, 4].

Мета дослідження – з'ясування стану показників природженого імунітету осіб, які працюють в умовах шкідливого впливу промислового пилу та мають порушення вентиляції легень різного типу.

Об'єкт і методи дослідження. Дослідження проводилося на клінічній базі Харківського НДІ гігієни праці та професійних захворювань ХНМУ. У дослідженні брали участь особи які працюють в умовах підвищеної концентрації пилу, який представлено переважно вільним SO₂: 107 практично здорових осіб та 142 працівника з порушеннями вентиляції легень, з яких 101 особа з обструктивним типом порушення вентиляції (ОТПВ), який обумовлений хронічним обструктивним захворюванням легень та друга підгрупа – 41 особа з рестриктивним типом порушення вентиляції (РТПВ), який обумовлений дифузним пневмофіброзом.

Фактори природженого захисту, зокрема активність фагоцитозу, досліджували мікроскопічно, за інтенсивністю захоплення і перетравлювання бактерій *St. aureus* (музейний штам 209) нейтрофілами [5]. Це дозволило визначити: відсоток активно фагоцитуючих нейтрофілів (ФАН), поглинальну активність нейтрофілів – фагоцитарне число (ФЧ), це середнє число захоплених клітиною мікробів, пороховане на 1 активну клітину, фагоцитарний індекс (ФІ) – середня кількість захоплених мікробів, показник перетравлюючої активності (відсоток лізованих внутрішньоклітинних мікробів від кількості поглинутих у цілому).

Продукція активних форм кисню (АФК) фагоцитами периферичної крові вивчалася за допомогою спонтанного НСТ-тесту за методом Парка (Park В. Н.) в модифікації Нагоєва Б.С. [6]. Принцип методу заснований на відновленні поглиненого фагоцитом розчинного барвника нітросинього тетразоліа (НСТ) в нерозчинний діформазан під впливом супероксиданіона, що утворюється в НАДФ-Н-оксидазної реакції [7].

Активність комплекменту визначалась за допомогою методу гемолізу еритроцитів [8], цей метод заснований на одній з головних функцій комплекменту в організмі – його здатності індукувати лізис клітин, до яких попередньо приєднані антитіла.

Результати дослідження та їх обговорення.

Дані дослідження показників фагоцитарної активності здорових працюючих та працюючих з порушеннями вентиляції легень представлені в таблиці 1. З представлених даних видно, що в порівнянні зі здоровими працюючими у осіб з ОТПВ фагоцитарна система значно активізована, про що свідчить достовірне зростання кількості активних нейтрофілів ($75,2 \pm 1,5$) на 21,9%, а також ФЧ ($6,88 \pm 0,24$) на 58,1% та ФІ ($5,17 \pm 0,22$) на 90,0%. Однак, на тлі активації захоплюючої здібності нейтрофілів їх властивість перетравлювати чужорідні агенти не змінюється в порівнянні з групою здорових працюючих.

У групі осіб з РТПВ, які, відповідно даним медичних обстежень, мають характерні прояви порушень вентиляції легень: біль у грудях, задишка при великому фізичному напруженні, кашель, звертає на себе увагу відсутність відхилень по показниках фагоцитозу, за виключенням зростання поглинаючої здатності нейтрофілів. Активація початкової ланки фагоцитозу на тлі відсутності відповідних змін в завершальній стадії може свідчити про напруження функціонування вродженого імунітету на межі компенсаторних можливостей та ймовірності зниження ємності первинних факторів імунного захисту організму. Наслідками подібного дисбалансу може бути зростання антигенного навантаження

Таблиця 1 – Показники фагоцитарних функцій нейтрофілів у обстежених

Показники	Здорові працюючі	Працюючі з ОТПВ	Працюючі з РТПВ
n	107	101	41
ФАН	$61,7 \pm 1,7$	$75,2 \pm 1,5^*$	$69,7 \pm 1,84$
ФЧ	$4,35 \pm 0,17$	$6,88 \pm 0,24^*$	$4,95 \pm 0,40$
ФІ	$2,72 \pm 0,15$	$5,17 \pm 0,22^*$	$3,13 \pm 0,32$
% завершення фагоцитозу	$57,2 \pm 1,49$	$55,55 \pm 1,72$	$60,53 \pm 2,50$

Примітка: * – зрушення достовірні в порівнянні з групою здорових працюючих ($P < 0,05$).

природженого імунітету осіб з ОТПВ та РТПВ та активація специфічних реакцій імунної відповіді.

Про ступінь порушень в стані природженого імунітету організму при роботі в умовах підвищеної запиленості можна судити за показниками НСТ-тесту, які дозволяють оцінювати здатності нейтрофілів генерувати активні форми кисню (АФК), дані наведені в таблиці 2.

Дані таблиці 2 свідчать, що у працюючих ОТПВ і РТПВ показники НСТ-тесту достовірно нижче рівня здорових працюючих ($48,6 \pm 2,8$): для осіб з ОТПВ ($37,3 \pm 3,2$) на 23,3%, для осіб з РТПВ ($29,8 \pm 3,1$) на 38,7%, це може свідчити про виснаження резервів системи створення кисневих радикалів, що в поєднанні з розбалансуванням показників фагоцитозу, може значно послабити систему імунітету в цілому.

Таблиця 2 – Показники НСТ-тесту у обстежених

Показники	Здорові працюючі	Працюючі з ОТПВ	Працюючі з РТПВ
n	107	101	41
НСТ-тест	$48,6 \pm 2,8$	$37,3 \pm 3,2^*$	$29,8 \pm 3,1^*$

Примітка: * – зрушення достовірні в порівнянні з групою здорових працюючих ($P < 0,05$).

Дослідження також показали, що активність системи комплекменту працюючих з ОТПВ і РТПВ (табл. 3), змінювалась в залежності від типу порушень вентиляції легень. У разі осіб з ОТПВ ($14,86 \pm 0,94$) цей показник достовірно знижувався на 24,3 % відносно рівня здорових працюючих ($19,61 \pm 1,35$), в той же час у осіб з РТПВ ($21,9 \pm 1,8$) він практично не відрізнявся від цифр групи здорових працюючих.

Таблиця 3 – Активність комплекменту у обстежених

Показники	Здорові працюючі	Працюючі з ОТПВ	Працюючі з РТПВ
n	107	101	41
Комплекмент	$19,61 \pm 1,35$	$14,86 \pm 0,94^*$	$21,9 \pm 1,8$

Примітка: * – зрушення достовірні в порівнянні з групою здорових працюючих ($P < 0,05$).

Таким чином, аналіз динаміки взятих до вивчення показників свідчить, що в умовах тривалого контакту з пилом фіброгенної дії у працюючих малі місце несприятливі процеси в функціонуванні природженого імунітету, характер яких залежав від типу порушень вентиляції легень. Певні показники природженого імунітету організму можуть бути включені до вразливих ланок, які беруть участь у формуванні патологічного профілю і переходу імунної системи працюючих за рамки адаптаційно-приспосувальних зрушень.

Висновки

1. Отримані дані дозволили виявити загальні характерні риси, а також певні відмінності в стані природженого імунітету робітників пилових професій, що безпосередньо залежало від характеру зрушень дихальної системи.
2. У осіб з обструктивним типом порушення вентиляції легень виявлені найбільш виражені порушення фагоцитарної функції нейтрофілів та уповільнення інтенсивності формування імунних комплексів, що може свідчити про виснаження резервів з боку природженого захисту.

Перспективи подальших досліджень. Отримані результати вказують на доцільність проведення досліджень стану адаптивного імунітету обстежуваного контингенту з метою створення комплексу найбільш інформативних показників імунного статусу для своєчасного виявлення осіб з значним ризиком розвитку професійних порушень бронхолегеневої системи.

References

1. Yarilin AA. *Immunology*. M: GEOTAR-Media, 2010. 752. [Russian].
2. Kalmykov AA. Professional aspects of immune-inflammatory disorders in patients with chronic obstructive pulmonary disease of dusty etiology. *Medicine Today and Tomorrow*. 2007; 2: 89-93. [Russian].
3. Savelihiina IO, Ostrovsky MM. Porivnyalniy analiz rivniv lizozimu ta C-reaktyvnogo proteynu bronhoalveolyarnogo vmi-stu v protzezi kompleksnogo likuvannya hronichnogo obstruktyvnogo zahvoryuvannya legen` III stadii z vykorystanny-am roflumilasta. *Galician Medical Journal*. 2014; 2 (21): 82-5. [Ukrainian].
4. Esmaeil N, Gharagozloo M, Rezaei A, Grunig G. Dust events, pulmonary diseases and immune system. *Am J Clin Exp Immunol*. 2014; 3 (1): 20-9. PMID: 24660118. PMCID: PMC3960758.
5. Laboratory methods of research in the clinic. Reference book. Ed VV Menshikova. M: Medicine. 1987. 368 p. [Russian].
6. Nagoyev BS, Kambachokova ZA. Functional-metabolic activity of neutrophilic granulocytes in patients with recurrent herpetic infection. *Journal of Infectology*. 2011; 3 (3): 38-41. [Russian].
7. Vavilova TV. Determination of the functional activity of the complement system. *Lab. Business*. 1984; 12: 43-4. [Russian].

УДК 57.083.3:616.23/.24

ОСОБЕННОСТИ НАРУШЕНИЙ ВРОЖДЕННОГО ИММУНИТЕТА ПРИ ПРОФЕССИОНАЛЬНЫХ БРОНХОЛЕГОЧНЫХ ПРОЦЕССАХ

Пилипенко Н. О., Вовк К. В., Николенко Е. Я.

Резюме. По агрессивности воздействия на организм работающих наиболее опасным среди факторов литейного производства считается пыль содержащая кварц. Так, у работающих пылеобразующих производств особенно перегруженными оказываются функции врожденного иммунитета, что значительно увеличивает возможность развития нарушений работы бронхолегочной системы, в частности вентиляции легких и развития необратимых патологических состояний.

В исследовании принимали участие лица, работающие в условиях повышенной концентрации пыли, представленной преимущественно свободным SO₂, из них 107 практически здоровых и 142 работника с нарушениями вентиляции легких.

Состояние врожденного иммунитета оценивали по уровню активности фагоцитоза, продукции активных форм кислорода с помощью спонтанного НСТ-теста и активности комплемента.

В результате установлена зависимость активности врожденного иммунитета от типа нарушений вентиляции легких обследованных лиц.

Ключевые слова: врожденный иммунитет, промышленная пыль, нарушение вентиляции легких.

UDC 57.083.3:616.23/.24

Deviation Features of Innate Immunity in Occupational Bronchopulmonary Processes

Pylypenko N. O., Vovk K. V., Nikolenko E. Y.

Abstract. Dust containing quartz is the most dangerous factor in the foundry industry in terms of the aggressiveness of exposure to workers. People working in conditions of high dust concentration have especially congested functions of innate immunity. This significantly increases the probability of the bronchopulmonary system deviation, in particular, pulmonary ventilation and the development of irreversible pathological states. One of the reasons for the development of such deviations is the overload of the immune system, primarily, of innate immunity.

The purpose of the study was to identify the state of innate immunity indices of people who work in conditions of harmful influence of industrial dust and have different types of lung ventilation disorders.

Methods and materials. The study involved 249 workers of foundry: 107 practically healthy people, 101 workers with obstructive and 41 with restrictive disturbances of lungs ventilation. The state of innate immunity was assessed by the level of activity of phagocytosis, the production of active forms of oxygen by means of a spontaneous test with nitro blue tetrazolium (NBT) and activity of complement system.

Results and their discussion. It was found out that in comparison with healthy workers the phagocytic system of workers with obstructive type of lung ventilation disorders greatly activated as evidenced by the significant increase of neutrophil absorption capacity at the same time the digestibility of neutrophils did not change. In the group of workers with restrictive type of lung ventilation disorders there were no deviations in phagocytosis activity with the exception of the increasing absorption capacity of neutrophils. Activation of the initial phase of phagocytosis in the absence of appropriate changes in the final stage may indicate the tension of the functioning of innate immunity at the limit of compensatory abilities and the probability of decreasing the capacity of the primary factors of immune protection of the organism. The consequences of such an imbalance may be the increasing in the antigenic load of innate immunity of workers with lung ventilation disorders and the activation of specific immune responses. Indicators of the NBT-test in persons with lung ventilation disorders were significantly below the level of healthy ones. That may indicate a depletion of the reserves of the system for the formation of oxygen radicals, and combined with the imbalance of phagocytosis can significantly weaken the immune system as a whole. The activity of the complement system in this group of workers varied depending on the type of lung ventilation disorders.

Conclusions. The obtained data allowed revealing general characteristics, as well as certain differences in the state of innate immunity of dust workers, which directly depended on the nature of the disorders in respiratory system. The most severe violations of the phagocytic function of neutrophils and the slowing of the intensity of the formation of immune complexes were revealed in workers with an obstructive type of lung disorders that may indicate a depletion of reserves of innate immunity.

Keywords: innate immunity, obstructive and restrictive types of lung ventilation disorders, industrial dust.

Стаття надійшла 27.11.2017 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування