

Зміст

Contents

МЕДИЧНІ НАУКИ		
Експериментальна медицина і морфологія		
Варуха К. В. Виявлення наявності триметіламіна в крові менструального походження жінок репродуктивного віку	8	Varukha K. V. Detection of the Presence of Trimethylamine in the Menstrual Blood of Women of Reproductive Age
Григор'єва О. А., Чернявський А. В. Динаміка товщини стінок шлуночків та міжшлуночкової перегородки серця щурів в ранньому післянатальному періоді в нормі та після внутрішньоплідного впливу дексаметазону	12	Hryhorieva O. A., Cherniavskiy A. V. Dynamics of Ventricular Wall and Interventricular Septum Thickness of Rat's Heart in the Early Postnatal Period in Normal Conditions and after Intranatal Injection of Dexamethasone
Заморський І. І., Унгурян Т. М. Активність протеолізу та фібринолізу в нирковій тканині за гострого пошкодження нирок на тлі введення церулоплазміну	16	Zamorskii I. I., Unguryan T. M. Proteolytic and Fibrinolytic Activity in the Kidney Tissue at Acute Kidney Damage and Use of Ceruloplasmin
Заяць Л. М., Кліщ І. П. Субмікроскопічні зміни альвеолоцитів і типу при експериментальній гострій нирковій недостатності	21	Zaiats L. M., Klishch I. P. Submicroscopic Changes of Type I Alveolocytes in Case of Experimental Acute Renal Failure
Кузьмина І. Ю., Жуликова М. В. Состояние эндометрия и яичников крыс при экспериментальном моделировании синдрома поликистозных яичников на фоне постоянных холодовых воздействий	25	Kuzmina I. Yu., Zhulikova M. V. The Condition of the Rats' Endometrium and Ovaries during Experimental Modeling of the Polycystic Ovary Syndrome in Terms of Constant Cold Exposure
Макаров В. Б., Морозенко Д. В., Леонтьєва Ф. С. Клініко-лабораторна оцінка дії на організм щурів біополімеру на основі полілактиду після імплантації у стегнову кістку	30	Makarov V. B., Morozenko D. V., Leontieva F. S. Clinical and Laboratory Assessment of the Effect on the Body of Rats of Biopolymer Based on Polylactide after Implantation in the Femur
Мірошніченко О. О. Кефалометричні відмінності між здоровими та особами 17–20 річного віку з функціональними порушеннями гостроти зору	34	Miroshnychenko O. O. Cephalometric Differences between Healthy People and People with Functional Impairment of Visual Acuity at the Age of 17–20
Попович А. І. Імуногістохімічне дослідження плацентарного лактогену та плацентарної лужної фосфатази у трофобласті хоріальних ворсинок при кальцинозі плаценти у жінок із залізодефіцитною анемією вагітних	39	Popovych A. I. Immunohistochemical Study of Placental Lactogen and Placental Alkaline Phosphatase in the Trophoblast of Chorionic Villi in Placental Calcinoses in Pregnant Women with Iron-deficiency Anemia
Теслик Т. П. Морфологія легеневих судин щурів молодого віку за умов експериментального алоксанового діабету	44	Teslyk T. P. Morphology of Pulmonary Blood Vessels of Young Rats under Conditions of Experimental Alloxan Diabetes
Хмара Т. В., Заморський І. І., Комар Т. В., Шевчук К. З., Комар О. О., Івасюк Л. В. Анатомічна мінливість ободової кишки у плодів людини	48	Khmara T. V., Zamorskii I. I., Komar T. V., Shevchuk K. Z., Komar O. O., Ivasiuk L. V. Anatomical Variability of the Colon in Human Fetuses
Цитовський М. Н., Кривко Ю. Я., Матешук-Вацеба Л. Р., Дмитрієв Г. М. Ультраструктурні зміни стінки аорти за умов експериментального стрептозоточиніндукованого цукрового діабету	53	Tsitovskiy M. N., Kryvko Yu. Ia., Mateshuk-Vatseba L. R., Dmytriv H. M. Ultrastructural Changes of the Aortic Walls in Conditions of Experimental Streptozotocin Induced Diabetes

Клінічна медицина		
Андрєєва Я. О. Варіабельність серцевого ритму у хворих з ожирінням та серцевою недостатністю із збереженою фракцією викиду	60	Andreieva Ia. O. The Heart Rate Variability in Patients with Obesity and Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction
Бойко В. В., Арсеній І. І. Алгоритм лікування венозних трофічних виразок нижніх кінцівок	66	Boyko V. V., Arseniy I. I. Algorithm of the Treatment of Venous Trophical Ulcers of Lower Extremities
Вовк В. А. Мініінвазивні втручання у хворих з гнійним холангітом	73	Vovk V. A. Minimally Invasive Interventions in Patients with Pyogenic Cholangitis
Горегляд О. М., Науменко Л. Ю. Комплексний аналіз перебігу загоєння складних поліструктурних ран кінцівок під дією локального застосування негативного тиску	78	Goregliad A. N., Naumenko L. Yu. Complex Analysis of Healing Complex Poly-Structural Wounds of Limbs with Local Application of Negative Pressure
Данюк І. О., Доценко С. Я., Рекалов Д. Г. Особливості ремоделювання лівого шлуночка у хворих артеріальною гіпертензією на фоні первинної подагри в залежності від функціонального стану нирок	83	Daniuk I. O., Dotsenko S. Ya., Rekalov D. G. Features of Left Ventricle Remodeling in Patients with Hypertension on the Primary Gout Background depending on Functional State of Kidneys
Ковальова О. С., Федотов В. П. Особливості тону та реактивності вегетативної нервової системи у хворих на псоріаз курців тютюну	88	Kovaleva O. S., Fedotov V. P. Peculiarities of the Tone and Reactivity of the Autonomic Nervous System in Tobacco Smoking Patients with Psoriasis
Масалітін І. М., Кочина М. Л., Фірсов О. Г. Модель прогнозу перебігу та результату важкої ізольованої черепно-мозкової травми	93	Masalitin I. M., Kochina M. L., Firsov O. G. Model of the Course Prognosis and the Results of a Severe Isolated Craniocerebral Trauma
Неффа М. Ю. Влияние внутрибрюшинной химиотерапии на гормональный статус больных раком яичников	101	Neffa M. Iu. Influence of Intraperitoneal Chemotherapy on the Hormonal Status of Patients with Ovarian Cancer
Тищенко І. В., Бондарева О. О., Татяненко М. М., Здорик О. В., Івашков К. С. Бактеріологічне дослідження сечі у вагітних на різних термінах вагітності: власний досвід	106	Tyshchenko I. V., Bondareva O. O., Tatyanchenko M. M., Zdoryk O. V., Ivashkov K. S. Bacteriological Urine Examination in Pregnant Women at Different Stages of Pregnancy: Personal Experience
Хвисьюк М. А., Бильченко А. В., Руденко Т. А. Влияние терапии на уровни биомаркеров воспаления Р-селектина и Галектина-3 у больных стабильной стенокардией в сочетании с сахарным диабетом 2 типа	113	Khvysiuk M. A., Bilchenko A. V., Rudenko T. A. Therapy Effect on the Levels of Inflammation Biomarkers P-Selectin and Galectin-3 in Patients with Stable Angina Pectoris and Type 2 Diabetes Mellitus
Хухліна О. С., Мандрик О. Є., Антонів А. А., Кузьмінська О. Б., Коцюбійчук З. Я. Особливості корекції ліпідного спектру крові при неалкогольному стеатогепатиті за коморбідності з гіпертонічною хворобою II стадії	119	Khukhlina O. S., Mandryk O. Ie., Antoniv A. A., Kuzminska O. B., Kotsiubiichuk Z. Ia. Peculiarities of the Blood Lipid Spectrum Correction in Patients with Non-Alcoholic Steatohepatitis and Comorbid Hypertension of II Stage
Боротьба із соціально небезпечними хворобами		
Касяндрук О. П., Столярчук Л. В., Грицькова Т. В., Масюк Л. А. Антиретровірусна терапія в контексті ефективності реалізації заходів протидії ВІЛ-інфекції/СНІДУ в Хмельницькій області	125	Kasiandruk A. P., Stolyarchuk L. V., Gritskova T. V., Masiuk L. A. Antiretroviral Therapy in the Context of Efficiency of Implementation HIV-Infection / AIDS Preventive Services in Khmelnytskyi Region

Касяндрук О. П., Столярчук Л. В., Грицькова Т. В., Масюк Л. А. Стан епідеміологічної ситуації з ВІЛ-інфекції/СНІДУ в Хмельницькій області за 2009–2016 роки	130	Kasiandruk A. P., Stolyarchuk L. V., Gritskova T. V., Masiuk L. A. The State of Epidemiological Situation on HIV Infection / AIDS in Khmelnytskyi Region during 2009–2016
Куліцька Т. О., Лисенко Г. В., Малюта О. Я., Томилко О. А., Масюк Л. А. Сучасні тенденції розвитку епідемії ВІЛ-інфекції у Чернігівській області	135	Kulitska T. O., Lysenko G. V., Maliuta O. Y., Tomylo O. A., Masiuk L. A. Modern Trends in HIV Epidemic in Chernihiv Region
Разнатовська О. М., Камішний О. М., Ткачова О. Л., Рохманова Н. А., Кліменко А. В. Оцінка результатів впровадження GenoTypeMTBDRplus v.2 для ранньої діагностики мультирезистентних форм туберкульозу у Запорізькій області	140	Raznatovska O. M., Kamyshny O. M., Tkacheva O. L., Rochmanova N. A., Klimenko A. V. Evaluation of the Results of GenoTypeMTBDRplus v.2 Implementation for the Early Diagnosis of Multi-Resistant Forms of Tuberculosis in Zaporizhzhia Region
Томилко О. А., Куліцька Т. О., Лисенко Г. В., Масюк Л. А. Консультації і тестування на ВІЛ - один з ключових напрямків програмних заходів у Чернігівській області	145	Tomylo O. A., Kulitska T. O., Lysenko G. V., Masiuk L. A. Counseling and Testing for HIV as One of the Key Program Activities in Chernihiv Region
Медична реабілітація		
Бейга Р., Попель С. Л., Страшко Є. Ю. Зміни структурної складності рухових завдань у викладачів похилого віку в залежності від рівня психо-емоційного стресу	151	Bejga P., Popel S. L., Strashko E. Yu. Changes of the Structural Complexity of Elderly Teachers' Moving Objectives Depending on the Level of Psycho-Emotional Stress
Шаповалова Г. А., Бабов К. Д. Динаміка клінічних та клініко-лабораторних показників у дітей після лікування солідних пухлин за призначенням загального комплексу реабілітації та комплексів із додатковим призначенням мінеральних вод	158	Shapovalova A. A., Babov K. D. Dynamics of Clinical and Clinical-Laboratory Indices in Children after Solid Tumors Treatment at the Administration of General Complex of Rehabilitation and Complexes with Additional Use of Mineral Water
Моделювання в медицині		
Костриця К. Ю., Науменко Л. Ю., Арбузов М. А., Маметьєв А. О. Моделювання тугорухомості міжфалангових суглобів пальців кисті на фізичній моделі	163	Kostrytsia K. Yu., Naumenko L. Yu., Arbuzov M. A., Mametiev A. O. Modeling the Stiffness of the Interphalangeal Finger Joints on the Physical Model
Соціальна медицина та організація охорони здоров'я		
Коробчанський В. О., Григорян О. В. Аналіз показників психологічного стану працівників, які виконують роботи підвищеної небезпеки	170	Korobchanskiy V. O., Hrygorian O. V. Assessment of Psychological State of Employees Involved in Hazardous Jobs
Спортивна медицина		
Михалюк Є. Л., Гуніна Л. М., Кузьменко М. В. Аналіз електрокардіографічних показників у єдиноборців залежно від спортивної кваліфікації	176	Mikhalyuk E. L., Gunina L. M., Kuzmenko M. V. Analysis of Electrocardiographic Indicators in Combating Sportsmen Depending on their Sports Qualification
Стоматологія		
Мандич О. В. Анаеробна мікрофлора та її асоціативні зв'язки у різних біотопах ротової порожнини у осіб молодого віку зі скупченістю зубів на тлі хронічного катарального гінгівіту	184	Mandych A. V. Anaerobic Microflora and its Associative Connections in Different Biotores of Oral Cavity in Young Patients with Crowded Teeth on the Background of Chronic Catarrhal Gingivitis

Погляд на проблему		
Борисова І. С. Визначення ознак інвалідності в клініці сімейного лікаря: увага на функціональний стан серцево-судинної системи	188	Borisova I. Determining Signs of Disability in the Practice of Family Doctor: Functional State of Cardiovascular System
Харченко Л. Б., Кадошникова І. В., Плиська А. І., Шкробанець І. Д., Лазоришинець В. В. Методи дослідження контрастної чутливості зрительного аналізатора у дітей і підлітків	193	Kharchenko L., Kadoshnikova I., Plyska O., Shkrobanets I., Lazoryshynets V. Methods for Studying the Visual Analyzer Contrast Sensitivity in Children and Adolescents
Огляди літератури		
Евстигнеев І. В. Заболевания центральной нервной системы у ВИЧ-инфицированных пациентов	200	Yevstihnieiev I. V. Diseases of the Central Nervous System in HIV-Infected Patients
Коломієць О. О., Языков О. В., Ліндін М. С., Москаленко Р. А. Роль пролактину у розвитку патології молочної залози	209	Kolomiyets O. O., Yazykov O. V., Lyndin M. S., Moskalenko R. A. The Role of Prolactin in the Development of Mammary Gland Pathology
Стеценко С. О., Бондарева А. В. Сучасні біохімічні аспекти системи знешкодження ксенобіотиків (огляд літератури)	214	Stetsenko S. O., Bondareva A. V. Modern Biochemical Aspects of Xenobiotic Detoxification System (Literature Review)
Гуманітарні питання медицини і проблеми викладання у вищій школі		
Мерецький В. М., Мерецька І. В. Місце клінічної фармакології у сучасній медицині	221	Meretskii V., Meretska I. The Place of Clinical Pharmacology in Modern Medicine
БІОЛОГІЧНІ НАУКИ		
Пилипенко С. В., Коваль А. А. Вплив мультипробіотиків групи симбітер на концентрацію гастрину в сироватці крові і кількісний та якісний склад мікрофлори шлунка та товстої кишки щурів за умов тривалого введення омепразолу	224	Pylypenko S., Koval' A. The Influence of Symbiter Multiprobiotics Group on the Gastrin Concentration in Blood Serum and the Microflora Quantitative and Qualitaty Composition of the Rats Stomach and Colon under Prolonged Omeprazole Administration
Трутаєва І. А., Кірошка В. В., Гурина Т. М., Бондаренко Т. П., Філіппов А. А. Сохранность овариальной ткани при различных режимах криоконсервирования под защитой ДМСО	230	Trutaieva I. A., Kiroshka V. V., Gurina T. M., Bondarenko T. P., Filippov A. A. Ovarian Tissue Preservation after Various Cryopreservation Modes with the Help of DMSO
Фурман Ю. М., Зуграва М. О., Брезденюк О. Ю., Сулима А. С., Нестерова С. Ю. Адаптація студентів Подільського регіону 17–21 року до фізичної роботи в аеробному й анаеробному режимах енергозабезпечення	235	Furman Y. M., Zuhraiva M. O., Brezdeniuk O. Y., Sulyma A. S., Nesterova S. Y. Adaptation of the Podil's'ky Region Students Aged 17–21 to Physical Work in the Aerobic and Anaerobic Modes of Power Supply
Хоменко І. В. Гістохімічна структура щитоподібної залози щурів за умов впливу позаклітинної дегідратації	243	Khomenko I. V. Histochemical Structure of the Rat's Thyroid Gland in Conditions of Extracellular Dehydration Influence

ФІЗИЧНЕ ВИХОВАННЯ І СПОРТ		
Медико-біологічні аспекти підготовки спортсменів		
Винничук Ю. Д. Минералы как иммунонутриенты в практике подготовки спортсменов	247	Vinnichuk Yu. D. Minerals as Immunonutrition in Sport Practice
Теоретико-методичні аспекти фізичного виховання і спорту		
Єжова О. О., Ольховик А. В., Мордвінова І. В. Кінезіотейпування у комплексній програмі фізичної терапії дітей із геміпарезом віком 5–7 років	257	Yezhova O. O., Ol'khovik A. V., Mordvinova I. V. Kineziotaping in a Complex Program of Physical Therapy of Children with Hemiparesis Aged 5–7 Years

DOI: 10.26693/jmbs03.03.008

УДК 340.6:616-008.846.5-07:618.719

Варуха К. В.

ВИЯВЛЕННЯ НАЯВНОСТІ ТРИМЕТІЛАМІНА В КРОВІ МЕНСТРУАЛЬНОГО ПОХОДЖЕННЯ ЖІНОК РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ

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

k.varukhasme@gmail.com

У статті наводиться інформація про діагностичні можливості виявлення триметіламіну в крові менструального походження на речових доказах органолептичними і сенсорним методами. В експертній практиці цей метод є абсолютно новим. Отримані результати дозволяють його рекомендувати для судово-медичних цілей, при визначенні регіонального походження крові, зокрема менструальної.

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

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

Вступ. Питання про регіональне походження крові дуже часто виникає при призначенні судово-медичної експертизи речових доказів. Зокрема, в практиці вживається встановлення крові менструального походження. Актуальність питання становить факт відсутності критеріїв, за допомогою яких можна об'єктивно встановлювати регіональне походження крові [2, 3]. Менструальна кров, виділяючись із порожнини матки відповідно до менструального циклу, проходить через порожнину піхви жінки та одночасно змішується з піхвовим вмістом. При цьому вона набуває специфічного запаху, який обумовлений триметіламіном. Існують різні методи виявлення його наявності. Наприклад, титрометричні, оптичні, хроматографічні, ферментативні методи аналізу. Зважаючи на наявність спе-

цифічного запаху, ми перш за все вирішили вивчити можливість його органолептичної детекції.

Метою дослідження була розробка критеріїв для встановлення крові менструального походження з виявленням в ній триметіламіна шляхом органолептичного та сенсорного методами.

Матеріали та методи дослідження. Об'єктами дослідження була висушена на марлі менструальна кров, взята у практично здорових жінок та жінок які мають запальні захворювання зовнішніх статевих органів, репродуктивного віку. Для встановлення крові менструального походження ми з сухих об'єктів дослідження вирізали ділянки просякнуті менструальною кров'ю, розміром 1,5х1,5 см. додавали декілька крапель 5-10%-го розчину гідроксиду калію (KOH). Через 5-7 хвилин при позитивному результаті органолептично визначали неприємний аміновий запах (гнилої риби), зумовлений присутністю летючих амінів, зокрема триметіламіну, який і надає менструальній крові специфічного запаху. За цим специфічним запахом й визначали наявність крові саме менструального походження на речових доказах. Паралельно досліджували також експериментальні вирізки з плямами вина, кетчупу, помідора та квіти глоду, що було відповідним тестом для порівняння. Також нами була використана методика стандартного приготування PANI: окиснювали 0,2 М гідрохлориду аніліну з 0,25 М пероксидисульфата амонію у водному середовищі. Гідрохлорид аніліну (2,59 г, 20 ммоль) розчиняли в дистильованій воді в мірній колбі до 50 мл розчину. Амоній пероксидисульфат (5,71 г, 25 ммоль) розчиняли у воді до 50 мл розчину. Обидва розчини утримували протягом 1 год. при

температурі 18-24 °С, потім змішували в хімічному стакані, перемішували і залишали до наступного дня. Наступного дня осад збирали на носії полімеру, промивали трьома порціями по 100 мл 0,2 М розчину HCl, і так само за допомогою ацетону. Поліанілін гідрохлорид сушили на повітрі, а потім у вакуумі при 60 °С [1,4]. Додаткову полімеризацію проводили в крижаній воді 0-2°С. Кислотність реакційної суміші підвищували шляхом заміни 10 мл води, 10 мл 10 М розчину HCl в декількох експериментах.

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 опрацюванні теми судово-медичного встановлення наявності крові менструального походження ми звернули свою увагу на те, що менструальна рідина має специфічний запах, який обумовлений наявністю в ній триметіламіну. Ця речовина є постійним компонентом менструальної рідини та утворюється внаслідок життєдіяльності мікроорганізмів, які присутні у статевих шляхах жінки. За своїми властивостями триметіламін являє собою газоподібну речовину при кімнатній температурі, що має різкий запах аміаку, а при низьких концентраціях – запах оселедця. Людський нюховий аналізатор може зафіксувати такий запах. Наприклад, у квітках глоду наявний триметіламін, і під час цвітіння ми можемо відчути специфічний запах триметіламіну.

Враховуючи вище викладене, ми провели дослідження з органолептичного виявлення триметіламіну менструальної рідини. В якості контролю використовували квіти глоду, просякнуту марлю кетчупом та кровю. Результати наведено в **табл. 1**.

Проведенні дослідження показали, що з просякнutoї марлі кров'ю, виділяється ледь помітний

запах, який нагадує аміак. Аналогічний запах відчувається і в плямах кетчупа та томату. Що ж стосується квіток глоду, то запах відповідав запаху оселедця і мав виразну інтенсивність. При дослідженні плям менструальної рідини можливо було також відчути специфічний запах триметіламіну. Таким чином, триметіламін як складову менструальної рідини можливо виявити органолептично.

Однак органолептична оцінка наявності в об'єкті дослідження триметіламіну є досить суб'єктивною, що обумовлює недостатню відтворюваність результату. Чутливість нюху залежить від багатьох аспектів: психологічного, фізіологічного стану, концентрація запаху речовини, тривалості її дії, зовнішніх умов. Чутливість швидко закінчується, якщо речовина тривалий час впливає на рецептори клітини. Однак, ця втома, є специфічною виключно для цієї ж речовини. Люди також різняться за чутливістю на запахи. Необхідно також з'ясувати поріг розрізнення запахів.

Кожна людина має індивідуальний рівень нюхової чутливості. Люди, які мають низький поріг чутливості, запах не можуть оцінити. Таким чином, не дивлячись на можливість органолептичного встановлення запаху триметіламіну, цей метод є вкрай суб'єктивним, та потребує наявності спеціальних дегустаторів запаху.

Останнім часом все ширшого застосування набувають хімічні сенсори, які реагують на різні забруднюючі гази. Різні хімічні сенсори використовують як аналітичний інструмент, який має незначну вартість, але високу чутливість та вибірковість. Серед різних хімічних сенсорів ми звернули увагу на поліанілін, який саме і реагує на триметіламін. Плівка ПАНі може бути синтезована досить легко. Принцип його роботи полягає в тому, що газ, який необхідно визначити, має контактувати з ПАНі, реагує з нею. І його емеральдінова форма переходить у протоновану. При цьому емеральдінова форма ПАНі має зелений колір, протонована синій колір. Таким чином, за кольоровою характеристикою визначаємо наявність триметіламіну. Результати цього дослідження наведені в **табл. 2**.

Таблиця 1 – Шкала оцінки запаху

Об'єкти дослідження	n	Інтенсивність запаху	Оцінка інтенсивності запаху в балах
Кетчуп	15	Слабка	Запах помічається (2)
Томат	15	Слабка	Запах не відчувається (2)
Вино	15	Немає	Запах не відчувається (0)
Квіти глоду	15	Помітна	Запах легко помічається (3)
Кров	15	Слабка	Запах помічається (2)
Менструальна рідина	15	Сильна	Запах звертає на себе увагу (4)

Таблиця 2 – Результати виявлення триметіламіна в об'єктах

Об'єкт	Змінення кольору (з зеленого на синій, наявність триметіламіну)
Кетчуп	-
Томат	-
Вино	-
Квіти глоду	+
Кров	-
Менструальна рідина	+

Аналізуючи дані **таблиці 2** необхідно відмітити, що в об'єктах з кетчупом, томатом, вином та капілярною кров'ю, наявність триметіламіну не визначається. В об'єктах з квітами глоду та менструальною кров'ю визначається наявність триметіламіну.

Висновки. В результаті проведених досліджень при встановленні регіонального походження крові, зокрема менструальної, виявлено, що триметіламін як складова менструальної крові, який виявляється органолептично та сенсорним датчиком на основі ПАНі, може бути використаний в якості теста на наявність менструальної крові. Негативний результат з органолептичної детекції триметіламіну не є доказовим, що може бути обумовлений відсутністю самого триметіламіну, а суб'єктивними факторами. Таким чином, негативний органолептичний результат не вказує на відсутність триметіламіну.

Перспективи подальших досліджень. Отримані результати представляють перспективу для подальшої розробки, і можливого впровадження органолептичного та сенсорного методів з метою визначення регіонального походження крові, зокрема менструальної.

References

1. Bobacka, J, Ivaska, A. *Chemical Sensors Based on Conducting Polymers. In Electropolymerization: Concepts, Materials and Applications.* Cosnier S, Karyakin A, Eds. Wiley VCH: Weinheim, Germany, 2010. p. 173–87. <https://doi.org/10.1002/9783527630592.ch9>
2. Gerasymenko O, Gerasymenko K. Forensic Medical Definition Origin using Laboratory Methods. *UJMBS.* 2017; 2 (5): 12-5. [Ukrainian]. <https://doi.org/10.26693/jmbs02.05.012>
3. Gurtovoy SV. Place of forensic biological examination in modern forensic medicine. *Problems of expertise in medicine.* 2009; 5 (13): 31-2. [Ukrainian]
4. Nambiar S, Yeow JTW. Conductive polymer-based sensor for biomedical applications. *Biosens Bioelectron.* 2011; 26: 1825–32. PMID: 21030240. DOI: 10.1016/j.bios.2010.09.046
5. Sapurina IYu, Shishov MA. Oxidative polymerization of aniline: molecular synthesis of polyaniline and the formation of supramolecular Structures. *New Polymers for Special Applications.* 2012; 740 (7): 272. <https://doi.org/10.5772/48758>

УДК 340.6:616-008.846.5-07:618.719

ВЫЯВЛЕНИЕ НАЛИЧИЯ ТРИМЕТИЛАМИНА В КРОВИ МЕНСТРУАЛЬНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА

Варуха К. В.

Резюме. В статье приводится информация о диагностических возможностях выявления триметиламина в крови менструального происхождения на вещественных доказательствах органолептическим и сенсорным методами. В экспертной практике этот метод является абсолютно новым. Полученные результаты позволяют его рекомендовать для судебно-медицинских целей, при определении регионально-го происхождения крови, в частности менструальной.

Ключевые слова: судебная медицина, лабораторные методы исследования, определение регионально-го происхождения крови.

UDC 340.6:616-008.846.5-07:618.719

Detection of the Presence of Trimethylamine in the Menstrual Blood of Women of Reproductive Age

Varukha K. V.

Abstract The purpose of the study was to develop the criteria for establishing the origin of menstrual blood with the detection of trimethylamine in it by organoleptic and sensory methods. The article gives information on the diagnostic possibilities of detecting trimethylamine in the blood of menstrual origin on proprietary evidence by organoleptic and sensory methods. In expert practice, this method is completely new. The obtained results allow recommending it for forensic medical purposes, in particular, for determining the regional origin of menstrual blood.

Materials and methods of research. Objects of research were dried on gauze menstrual blood, taken from practically healthy women of reproductive age and women with inflammatory diseases of the external genitalia. To establish the blood of menstrual origin, we removed from the dry objects of the study areas filled with menstrual blood in the size of 1.5x1.5 cm, added a few drops of 5-10% solution of potassium hydroxide (KOH). After 5-7 minutes, with a positive result, an unpleasant amine odor (rotten fish) was detected organoleptically, due to the presence of volatile amines, in particular trimethylamine, which provides the menstrual blood with a specific odor.

Results and discussion. Due to this specific odor and the presence of menstrual origin blood it was determined on the basis of evidence. In parallel, experiments with spotted wine, ketchup, tomato and hawthorn flowers were also investigated, which was the appropriate test for comparison. We also used the technique of standard PANI preparation: oxidized 0.2 M aniline with 0.25 M ammonium peroxide sulfate in an aqueous medium. Anilin hydrochloride (2.59 g, 20 mmol) was dissolved in distilled water in a volumetric flask to 50 ml of solution. Ammonium peroxydisulfate (5.71 g, 25 mmol) was dissolved in water to 50 ml of solution. Both solutions were kept for one hour at 18-24° C, then mixed in a chemical glass, stirred and left until the next day. The next day, the precipitate was collected on a polymer carrier, washed in three portions of 100 ml of a 0.2 M solution of HCl, and the same with acetone. Polyaniline hydrochloride was dried in air, and then in a vacuum at 600° C. Additional polymerization was carried out in ice water at 0-2° C. The acidity of the reaction mixture was increased by replacing 10 ml of water, 10 ml of a 10 M solution of HCl in several experiments.

Conclusions. The obtained results allow it to be recommended for forensic purposes, when determining the regional origin of blood, in particular menstrual blood.

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

Стаття надійшла 26.02.2018 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs03.03.012

УДК 611.12.018.1+616.12-091.8]:612.65:57.087.1:599.323.4

Григор'єва О. А., Чернявський А. В.

ДИНАМІКА ТОВЩИНИ СТІНОК ШЛУНОЧКІВ ТА МІЖШЛУНОЧКОВОЇ ПЕРЕГОРОДКИ СЕРЦЯ ЩУРІВ В РАНЬОМУ ПІСЛЯНАТАЛЬНОМУ ПЕРІОДІ В НОРМІ ТА ПІСЛЯ ВНУТРІШНЬОПЛІДНОГО ВПЛИВУ ДЕКСАМЕТАЗОНУ

Запорізький державний медичний університет, Україна

yati66691@gmail.com

Мета дослідження – вивчити динаміку товщини стінок шлуночків та міжшлуночкової перегородки серця щурів в ранньому післянатальному періоді в нормі та після внутрішньоплідного впливу дексаметазону. В роботі використані морфометричні та статистичні методи. Встановлено, що після внутрішньоплідного введення дексаметазону у новонароджених щурів спостерігається потовщення стінок правого та лівого шлуночків та міжшлуночкової перегородки у порівнянні з контрольною групою, тенденція до збільшення протягом першого тижня, та їх стоншення до кінця першого місяця, що може бути обумовлено зниженням проліферативної активності кардіоміоцитів і, як наслідок - зменшенням їхньої популяції.

Ключові слова: морфогенез, серце, внутрішньоплідний вплив, глюкокортикоїд.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота є фрагментом науково-дослідницької роботи кафедри анатомії людини, оперативної хірургії та топографічної анатомії «Реактивність органів новонароджених після дії антигенів та факторів різної природи у внутрішньо-утробному періоді», № державної реєстрації 0115U003875.

Вступ. За даними МОЗ України хвороби серця та кровообігу у дітей займають одне з перших місць у світі за поширеністю [2]. В структурі захворювань серцево-судинної системи у дітей значну частину займають стани та функціональні порушення, пов'язані з дисплазією сполучної тканини серця, розвиток якої обумовлюється низкою чинників, одним з яких є несприятливий вплив різних факторів на плід у антенатальному періоді розвитку [1].

Згідно даних чинних клінічних протоколів України (Наказ МОЗ № 624 від 03.11.2008 р.) синтетичний глюкокортикостероїдний гормон дексаметазон призначається вагітним жінкам у третьому три-

местрі при загрозі передчасних пологів, для покращення дозрівання системи сурфактанту у плода, попередження розвитку респіраторного дистрес-синдрому новонароджених або при високому ризику природженої дисфункції кори надниркових залоз. Однак, в останнє десятиліття предметом активних дискусій є доцільність та безпечність застосування синтетичних глюкокортикоїдів у вагітних, зважаючи на можливий несприятливий вплив дексаметазону на здоров'я плода і, зокрема, на серце майбутньої дитини. [3, 4] Було досліджено вплив синтетичних глюкокортикоїдів на серце новонароджених щурів і встановлено, що введення дексаметазону на першу, другу та третю добу після народження призводить до достовірного підвищення відносної маси серця, передчасного дозрівання кардіоміоцитів та зниження їх проліферативної активності [5, 6]. Однак, морфологічні зміни, що відбуваються в серці після внутрішньоутробної дії дексаметазону залишаються не вивченими.

Мета дослідження: вивчити динаміку товщини стінок шлуночків та міжшлуночкової перегородки серця щурів в ранньому післянатальному періоді в нормі та після внутрішньоплідного впливу дексаметазону.

Об'єкт і методи дослідження. В роботі було досліджено 144 серця білих лабораторних щурів з 1-ої по 45-ої доби життя. Всі тварини були розділені на 3 групи: I група - інтактні щури, II – контрольна група тварин, котрим на 18 добу антенатального розвитку було введено одноразово чрезматково, чрезоболонково, внутрішньоплідно у міжлопаткову ділянку фізіологічний розчин у кількості 0,05 мл. III – експериментальна група щурів, котрим на 18 добу антенатального розвитку було введено одноразово чрезматково, чрезоболонково, внутрішньоплідно у міжлопаткову ділянку 0,05 мл розчину Дексаметазону у розведенні 1:40. Виведення тварин з експерименту та забір матеріалу проводили на 1, 3, 5, 9, 14, 21, 30 та 45 добу після

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

Фіксацію гістологічного матеріалу проводили у 10% нейтральному розчині формаліну з подальшим зневодненням у висхідній батареї спиртів та формуванням парафінових блоків. Зрізи товщиною 4 мкм забарвлювалися гематоксиліном та еозинном з заключенням у бальзам. Вимірювання товщини проводили у програмі AxioVision 4.8. Отримані дані обробляли методами варіаційної статистики в програмі MS Excel та Statistica. Різницю між двома середніми оцінювали за допомогою t-критерію Стьюдента та вважали статистично достовірною, якщо $p \leq 0,05$. Числові дані результатів дослідження представлені у вигляді «середнє±похибка середньої».

Результати дослідження. Встановлено: у новонародженої тварини інтактної та контрольної групи товщини стінок правого (ПШ), лівого (ЛШ) шлуночків та міжшлуночкової перегородки (МШП) становлять $218,83 \pm 7,21$, $481,78 \pm 5,25$, $349,82 \pm 6,23$ та $221,34 \pm 4,59$, $486,44 \pm 7,62$ та $358,95 \pm 4,44$ мкм відповідно. Протягом наступних 45-ти діб ці показники збільшуються поступово, але у кожному випадку можна виділити періоди найбільшого збільшення товщини стінки. Так, для ПШ цей момент припадає на перші три доби, коли стінки товстіють на 64,09 мкм в інтактних тварин і на 65,81 мкм – у контрольних (табл. 1), а товщини ЛШ та МШП найбільш різко збільшуються з 3-ої по 5-ту добу в обох групах: ЛШ на 115,06 в інтактній та на 124,12 мкм в контрольній (табл. 2), МШП – на 194,33 та 211,74 мкм відповідно (табл. 3). Загалом, до 45-ої доби стінки ПШ та ЛШ збільшуються майже вдвічі в обох групах (до $899,27 \pm 5,68$ мкм в інтактній та до $369,24 \pm 4,34$ мкм в контрольній), а МШП – у 2,5 рази (до $872,96 \pm 10,45$ та $866,07 \pm 9,42$ мкм відповідно).

Як бачимо, показники в інтактній та контрольній групах на всіх термінах достовірно не відрізняються, що виключає оперативне втручання як можливу причину отриманих змін.

В експериментальній групі у новонароджених тварин та на п'яту добу після народження товщина стінки ПШ становить $288,32 \pm 5,18$ та $358,19 \pm 4,31$ мкм і є достовірно більшою, ніж в контрольних тварин ($221,34 \pm 4,59$ та $338,05 \pm 8,15$ мкм), що може бути обумовлено передчасним дозріванням кардіоміоцитів. Така тенденція тримається протягом перших двох тижнів, після чого відмінності зникають, а на

45-ту добу навіть стає тонше за контрольну групу (табл. 1), що може бути пов'язаним із зниженням проліферативної активності кардіоміоцитів і, як наслідок - зменшенням їхньої популяції [6].

Таблиця 1 – Товщина стінки правого шлуночка, мкм

Доба життя	Інтактна група	Контрольна група	Експериментальна група
1	$218,83 \pm 7,21$	$221,34 \pm 4,59$	$288,32 \pm 5,18^*$ ($P \leq 0,05$)
3	$282,92 \pm 7,08$	$287,15 \pm 3,97$	$277,12 \pm 5,78$
5	$336,10 \pm 5,38$	$338,05 \pm 8,15$	$358,19 \pm 4,31^*$ ($P \leq 0,05$)
9	$356,98 \pm 2,61$	$352,31 \pm 7,41$	$369,29 \pm 9,05$
14	$357,64 \pm 4,09$	$348,43 \pm 8,63$	$359,94 \pm 7,49$
21	$369,33 \pm 5,35$	$363,47 \pm 4,98$	$360,04 \pm 5,20$
30	$358,94 \pm 8,45$	$364,45 \pm 9,03$	$363,35 \pm 6,61$
45	$372,75 \pm 15,34$	$369,24 \pm 4,34$	$351,86 \pm 2,71$

Примітка: * показники статистично достовірні порівняно з контрольною групою.

Таблиця 2 – Товщина стінки лівого шлуночка, мкм

Доба життя	Інтактна група	Контрольна група	Експериментальна група
1	$481,78 \pm 5,25$	$486,44 \pm 7,62$	$535,34 \pm 5,53^*$ ($P \leq 0,05$)
3	$509,44 \pm 4,37$	$506,90 \pm 9,75$	$588,29 \pm 10,19^*$ ($P \leq 0,05$)
5	$624,50 \pm 5,99$	$631,03 \pm 6,07$	$619,47 \pm 13,44$
9	$761,48 \pm 5,12$	$763,50 \pm 6,07$	$718,33 \pm 11,25$
14	$776,62 \pm 9,52$	$770,41 \pm 7,86$	$724,04 \pm 12,78$
21	$782,82 \pm 4,85$	$777,63 \pm 4,55$	$730,01 \pm 9,62$
30	$862,90 \pm 5,00$	$857,28 \pm 8,24$	$852,31 \pm 5,98$
45	$899,27 \pm 5,68$	$890,87 \pm 9,71$	$909,35 \pm 6,33$

Примітка: * показники статистично достовірні порівняно з контрольною групою.

Таблиця 3 – Товщина міжшлуночкової перегородки, мкм

Доба життя	Інтактна група	Контрольна група	Експериментальна група
1	$349,82 \pm 6,23$	$358,95 \pm 4,44$	$446,53 \pm 4,84^*$ ($P \leq 0,05$)
3	$387,59 \pm 5,82$	$384,89 \pm 4,16$	$451,86 \pm 4,37^*$ ($P \leq 0,05$)
5	$581,92 \pm 8,44$	$596,63 \pm 6,17$	$489,59 \pm 4,57$
9	$636,20 \pm 3,46$	$641,89 \pm 4,81$	$578,03 \pm 5,49$
14	$693,04 \pm 9,27$	$687,04 \pm 5,21$	$618,36 \pm 6,02$
21	$728,36 \pm 8,92$	$719,46 \pm 3,99$	$661,71 \pm 5,42$
30	$782,73 \pm 6,06$	$771,37 \pm 5,65$	$754,69 \pm 3,74$
45	$872,96 \pm 10,45$	$866,07 \pm 9,42$	$860,68 \pm 4,40$

Примітка: * показники статистично достовірні порівняно з контрольною групою.

Товщина стінки ЛШ достовірно більше на першу та третю добу у експериментальних тварин ($535,34 \pm 5,53$ та $588,29 \pm 10,19$ мкм), ніж у тих, котрим вводили фізіологічний розчин ($486,44 \pm 7,62$ та $506,90 \pm 9,75$), а починаючи з 5-ої доби вона стає меншою. Така тенденція тримається до 45-ої доби, коли ці відмінності нівелюються (табл. 2).

Аналогічна ситуація спостерігається у динаміці товщини МШП: у новонароджених тварин та на третю добу після народження перегородка товще в експериментальній групі ($446,53 \pm 4,84$ та $451,86 \pm 4,37$ мкм) у порівнянні з контрольною ($358,95 \pm 4,44$ та $384,89 \pm 4,16$) після чого спостерігається її стоншення до 45-ої доби (табл. 3).

Висновки

1. В динаміці зросту стінок серця інтактних та контрольних тварин можна виділити періоди прискорення їх стовщення: для ПШ – перші три доби (на $64,09$ та $65,81$ мкм відповідно), для ЛШ та МШП – з 3-ої по 5-ту добу (на $115,06$ та $194,33$ мкм в інтактній, на $124,12$ та $211,74$ мкм в контрольній групі).

2. Після внутрішньоплідного введення дексаметазону у новонароджених щурів спостерігається потовщення стінок ПШ ($288,32 \pm 5,18$ мкм), ЛШ ($535,34 \pm 5,53$ мкм) та МШП ($446,53 \pm 4,84$) у порівнянні з контрольною групою ($221,34 \pm 4,59$, $486,44 \pm 7,62$ та $358,95 \pm 4,44$ мкм відповідно), тенденція до збільшення протягом першого тижня, та їх стоншення до кінця першого місяця, після чого ці відмінності зникають;
3. Можна припустити, що ці зміни обумовлені зниженням проліферативної активності кардіоміоцитів і, як наслідок – зменшення їхньої популяції, що може привести до зниження скорочувальної функції міокарду і стати передумовою для розвитку серцево-судинних захворювань в майбутньому.

Перспективи подальших досліджень. В подальшому планується дослідження змін у співвідношенні м'язових та сполучнотканинних компонентів у міокарді серця щурів в нормі та після внутрішньоплідного введення дексаметазону.

References

1. Galaktionova MYu, Kobeleva EA, Mironova OI. Osobennosti tsentralnoy gemodinamiki detey s sindromom displazii soedinitelnoy tkani serdtsa. *Pediatricheskie aspekty displazii soedinitelnoy tkani. Dostizheniya i perspektivy: Rossiyskiy sbornik nauchnykh trudov s mezhdunarodnym uchastiem*. 2013; 3: 225-34. [Russian]
2. Melnichuk LV. Problemni pitannya diagnostiki ta likuvannya vrodzhenikh vad u ditey. *Klinichna anatomiya ta operativna khirurgiya*. 2015; 14 (4): 26-9. [Ukrainian]
3. Shaytarova AV, Khramova EB, Suplotova LA. Diskussionnye voprosy vliyaniya glyukokortikoidnoy terapii beremennykh na zdorove detey. *Voprosy sovremennoy pediatrii*. 2011; 10 (2): 82-5. [Russian]
4. Rog-Zielinska EA, Richardson RV, Denvir MA, Chapman KE. Glucocorticoids and foetal heart maturation; implications for prematurity and foetal programming. *J Mol Endocrinol*. 2014 Apr; 52 (2): 125-35. PMID: 24299741. DOI: 10.1530/JME-13-0204
5. Maresha S. Gay, Chiranjib Dasgupta, Yong Li, Angela Kanna, Lubo Zhang Dexamethasone induces cardiomyocyte terminal differentiation via epigenetic repression of cyclin d2 gene. *J Pharmacol Exp Ther*. 2016 Aug; 358: 190-8. DOI: <https://doi.org/10.1124/jpet.116.234104>
6. Maresha S. Gay, Yong Li, Fuxia Xiong, Thant Lin, Lubo Zhang. Dexamethasone treatment of newborn rats decreases cardiomyocyte endowment in the developing heart through epigenetic modifications. *PLoS ONE*. 2015 Apr; 10 (4): e0125033. DOI: 10.1371/journal.pone.0125033

УДК 611.12.018.1+616.12-091.8]:612.65:57.087.1:599.323.4

ДИНАМИКА ТОЛЩИНЫ СТенок ЖЕЛУДОЧКОВ И МЕЖЖЕЛУДОЧКОВОЙ ПЕРЕГОРОДКИ СЕРДЦА КРЫС В РАННЕМ ПОСТНАТАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ В НОРМЕ И ПОСЛЕ ВНУТРИПЛОДНОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ ДЕКСАМЕТАЗОНА

Григорьева Е. А., Чернявский А. В.

Резюме. Цель исследования – изучить динамику толщины стенок желудочков и межжелудочковой перегородки сердца крыс в раннем постнатальном периоде в норме и после внутриплодного воздействия дексаметазона. В работе использованы морфометрические и статистические методы. Установлено, что после внутриплодного введения дексаметазона у новорожденных крыс наблюдается утолщение стенок правого и левого желудочков и межжелудочковой перегородки по сравнению с контрольной группой, тенденция к увеличению в течение первой недели, и их истончение к концу первого месяца, что может быть обусловлено снижением пролиферативной активности кардиомиоцитов и, как следствие – уменьшением их популяции.

Ключевые слова: морфогенез, сердце, внутриплодное воздействие, глюкокортикоид.

UDC 611.12.018.1+616.12-091.8]:612.65:57.087.1:599.323.4

DYNAMICS OF VENTRICULAR WALL AND INTERVENTRICULAR SEPTUM THICKNESS OF RAT'S HEART IN THE EARLY POSTNATAL PERIOD IN NORMAL CONDITIONS AND AFTER INTRANATAL INJECTION OF DEXAMETHASONE**Hryhorieva O. A., Cherniavskiy A. V.**

Abstract. A significant part of cardiovascular system diseases in children is occupied by conditions and functional disorders associated with dysplasia of the heart connective tissue, which is caused by a number of factors, one of which is the adverse effect of various factors on the fetus in the antenatal period of development. The synthesized glucocorticosteroid dexamethasone is administered to pregnant women in the third trimester from risk of preterm delivery, to improve the surfactant system maturation in the fetus, to reduce the incidence of respiratory distress syndrome in newborns. The safety of using synthetic glucocorticoids in pregnant women is the subject of active discussions due to possible adverse effects of dexamethasone on the development of the fetus and, in particular, on the heart of the future child.

The purpose of this research is to study the dynamics of the ventricles walls thickness and interventricular septum of the rats' heart in the early postnatal period in normal conditions and after intranatal injection of dexamethasone.

Materials and methods. Three groups of rats were examined in the research: the first one included intact animals; the second was comprised of experimental animals, who were injected by dexametazone by intrauterine, transcutaneous approach after conducting a median laparotomy of pregnant rat at the 17th day of pregnancy; the third group was formed by control animals, who were injected by saline solution in equal volume, by the same way, at the same day. Rats' hearts were analyzed from birth up to the 45th day of life. Morphometric and statistic methods have been used during the research.

Results and discussion. It was defined that after intrauterine fetal exposure of dexamethasone in newborns and on the 5th day after birth thickness of the right ventricle wall was significantly higher than in saline control group, due to possible premature cardiomyocytes maturation. This tendency lasted for the first two weeks, after that the differences equalized, and at the 45th day of experiment it became even thinner than in control group. This fact may be caused by decreasing of the cardiomyocytes' proliferative activity and, as a consequence, by decreasing of their population. The thickness of the left ventricular wall was significantly higher during the first and the third day in experimental animals in comparison with those injected with the saline, and from the 5th day it became smaller. This tendency continued until the 45th day after birth, when these differences equalized. A similar situation was observed in the dynamics of the thickness of the interventricular septum: in newborn animals and on the 3rd day after birth, the septum was thicker in the experimental group compared with the control, where it decreased until the 45th day.

Conclusions. The intrauterine fetal administration of dexamethasone leads to thickening of the right and left ventricles walls and interventricular septum in newborn rats. The tendency to increase during the first week and their thinning by the end of the first month was observed. This may be caused by the decreasing of the proliferative activity of cardiomyocytes and consequential decreasing of their population.

Keywords: morphogenesis, heart, intrauterine fetal exposure, dexamethasone.

Стаття надійшла 27.02.2018 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs03.03.016

УДК 616-008.6:577.152.34:612.111.1:546.56

Заморський І. І., Унгурян Т. М.

АКТИВНІСТЬ ПРОТЕОЛІЗУ ТА ФІБРИНОЛІЗУ В НИРКОВІЙ ТКАНИНІ ЗА ГОСТРОГО ПОШКОДЖЕННЯ НИРОК НА ТЛІ ВВЕДЕННЯ ЦЕРУЛОПЛАЗМІНУ

ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет», Чернівці, Україна

igor.zamorskii@gmail.com

Важливим фактором, від якого залежить функція нирок, є система регуляції агрегатного стану крові. Порушення процесів протеолізу, фібриноутворення та фібринолізу, механізмів протизгортаючої системи призводять до каскаду внутрішньосудинного згортання крові, формування мікротромбів у нирковій тканині, що може бути ключовою ланкою патогенезу тромбоемболічних ускладнень, супутніх перебігу гострого пошкодження нирок різного ґенезу.

Метою роботи було дослідження стану протеолізу та фібринолізу в тканині нирок за умов розвитку міоглобінуричної форми гострого пошкодження нирок на тлі введення церулоплазміну.

Експериментальні дослідження проводилися на білих нелінійних щурах. Міоглобулінуричну форму гострого пошкодження нирок моделювали внутрішньом'язовим введенням 50% розчину гліцеролу в дозі 8 мг/кг. Для корекції патологічного стану щурів 5, 6 і 7 груп внутрішньоочеревинно вводили церулоплазмін в дозі 7 мг/кг/день. Тварин виводили з експерименту на 24 год, 48 год, 72 год гострого пошкодження нирок та досліджували стан протеолізу та фібринолізу у тканині нирок. Протеолітичну активність визначали за лізисом колорогенних сполук азоальбуміну, азоказеїну та азоколу. Тканинний фібриноліз нирок оцінювали шляхом визначення лізису азофібрину з оцінкою сумарної, неферментативної і з розрахунком ферментативної фібринолітичної активності.

Встановлено, що введення церулоплазміну за умов гострого пошкодження нирок нормалізує протеолітичну та фібринолітичну активність у тканині нирок, попереджуючи уротромбоз і гемостаз в судинах нирок, що покращуватиме перебіг захворювання.

Ключові слова: гостре пошкодження нирок, протеоліз, фібриноліз, церулоплазмін.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дослідження є фрагментом планової комплексної міжкафедральної теми кафедри фармакології (зав. – проф. І. І. Заморський) і

кафедри фізіології ім. Я. Д. Кіршенבלата (зав. – проф. С. С. Ткачук) ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет» «Дизрегуляторні порушення нейроімуноендокринних взаємовідносин та шляхи їх корекції» (№ державної реєстрації 0114U002469).

Вступ. Гостре пошкодження нирок (ГПН) розвивається у 5% госпіталізованих пацієнтів, у відділеннях інтенсивної терапії його частка складає 10-23%, що підвищує летальність у 6-8 разів. Серед механізмів ураження нирок за умов рабдоміолізу особливого значення надають розладам клубочкової фільтрації, внаслідок внутрішньосудинного гемостазу та внутрішньоренальної вазоконстрикції, пошкодженню епітелію каналців внаслідок прямої токсичної дії міоглобіну, ішемії, тубулярній обструкції, уротромбозу, розвитку оксидативного стресу, дистрофічних та некротичних процесів [7].

Важливим фактором, від якого залежить функція нирок, є система регуляції агрегатного стану крові. Порушення процесів протеолізу, фібриноутворення та фібринолізу, механізмів протизгортаючої системи, а також вивільнення тромбопластину із пошкоджених клітин призводять до каскаду внутрішньосудинного згортання крові, формування мікротромбів у нирковій тканині, що може бути з одного боку ключовою ланкою патогенезу тромбоемболічних ускладнень, супутніх розвитку ниркової недостатності різного ґенезу [6], а з іншого – погіршуватиме перебіг ГПН.

Регуляторна роль протеолітичних ферментів здійснюється у процесах повного і обмеженого протеолізу. Протеоліз першого типу представляє собою деградацію білка, розщеплення аномальних, мутаційних білкових структур, який відбувається у результаті злагодженої дії різних протеолітичних ферментів [1]. Повний розпад білкових молекул спостерігається також при різних морфогенетичних перетвореннях та адаптаційній перебудові обміну речовин. У той же час, обмежений протеоліз вважається універсальним механізмом, відповідальним за утворення, інактивацію та модифікацію гормонів, ферментів, фізіологічно активних

пептидів. Реакції обмеженого протеолізу лежать в основі функціонування ренін-ангіотензинової та калікреїн-кінінової систем, імунітету, гемостазу, комплементу, апоптозу. Таким чином, протеоліз контролює концентрацію основних біорегуляторів, від функціонування яких залежить характер метаболізму [1].

Протеоліз білкових молекул відбувається на різних рівнях організації: органному (в шлунково-кишковому тракті), тканинному (позаклітинний протеоліз) і клітинному. У клітині білкове розщеплення відбувається на поверхні плазматичної мембрани, всередині ліпідного бішару, в цитоплазмі, цитоплазматичних везикулах і лізосомах [1]. Більшість внутрішньоклітинних білків піддається первинній деградації убіквітин-залежним протеасомним шляхом [9, 10], що призводить до видалення білків, ушкоджених мутаціями, денатурацією чи вільнорадикальним окисленням. Клітинний гомеостаз залежить від збалансованої діяльності протеолітичної та протеаз-інгібіторної систем організму. Гальмування протеолітичної активності ниркових тканин призводить до дисбалансу протеолізу і колагеногенезу, що викликає посилення синтезу колагену і формування дифузного фіброзу в нирках [1, 4].

За умов розвитку пошкодження нирок різної етіології активуються процеси гемокоагуляції на тлі зниженого функціонування фібринолітичної системи, що підвищує ризик тромбоутворення, а також розвиток фіброзу. Фібринолітична система забезпечує спонтанний асептичний лізис фібрину і запобігає внутрішньосудинному тромбоутворенню [6, 7]. Від балансу коагуляційного та фібринолітичного потенціалів залежить нормальне кровопостачання тканин та органів. Таким чином, численні експериментальні та клінічні дані свідчать про глибокий зв'язок фібринолітичної системи з функціями нирок, особливо біоенергетичними процесами у клітинах нефрона.

Активність протеолітичних та фібринолітичних процесів може змінюватися за різних патологічних умов, а також під впливом численних факторів, зокрема, метаболітів чи сполук, які володіють широким спектром біологічної дії, здатні впливати на метаболічні та вільнорадикальні процеси, функціонування та енергетичний обмін клітин. У цьому зв'язку нашу увагу привернув церулоплазмін (ЦП) - універсальний антиоксидант, який виявляє кілька видів окисдазної активності. Здійснюючи перенесення електронів на молекулу кисню з утворенням двох молекул води, ЦП окислює Fe^{2+} і Cu^{2+} і перешкоджає утворенню вільних радикалів за механізмом Фентона та Хабера-Вайса. Також у ЦП виявлено наявність супероксиддисмутази та глутатіонзалежної пероксидазної активності [5, 8, 12].

Відкриття здатності цього метаболіту утворювати білок-білкові сполуки поповнило список його біологічних функцій. Відомо, що ЦП транспортує іон заліза і допомагає його включенню в трансферин. При взаємодії з лактоферином збільшується фероксидазна активність ЦП [11]. Утворення комплексу ЦП з мієлопероксидазою, ферментом лейкоцитів, відбувається пригнічення хлоруючої активності і прооксидантної дії цього ферменту [8]. Також встановлено, що ЦП взаємодіє з еластазою, катепсином G, протеїназою 3, азуроцидином, а також з матриксними металопротеїназами (ММП-2 і ММП-12) [5, 11]. Внаслідок структурної подібності з V і VIII факторами згортання крові, висувалася гіпотеза про можливість участі ЦП у коагуляції, яка пізніше була спростована. Однак, встановлено здатність ЦП зменшувати агрегацію лейкоцитів і тромбоцитів, що пов'язують із мембраностабілізуючими властивостями цього білка [11, 12].

Враховуючи численну участь ЦП в різних ферментативних реакціях, **метою роботи** було дослідження стану протеолізу та фібринолізу в тканині нирок за умов розвитку міоглобінурічної форми гострого пошкодження нирок на тлі попереднього введення ЦП.

Матеріали та методи дослідження. Експериментальні дослідження проводилися на 56 білих нелінійних щурах масою 130-180 г. Піддослідні тварини було розподілено на 7 груп: 1 – контроль; 2, 3, 4 – тварини з міоглобінурічною формою ГПН, яким внутрішньом'язово вводили 50% розчин гліцеролу в дозі 8 мг/кг [7] та проводили декапітацію на 24 год, 48 год, 72 год експерименту під легким ефірним наркозом. Тваринам 5, 6 і 7 груп після моделювання ГПН внутрішньоочеревинно вводили церулоплазмін в дозі 7 мг/кг/день [3], із виведенням з експерименту також на 24 год, 48 год, 72 год. Для досліджень використовували церулоплазмін (Біоцерулін) виробництва «Біофарма», Україна.

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

Матеріалами дослідження були гомогенати нирок. Протеолітичну активність визначали за лізісом колорогенних сполук азоальбуміну, азоказеїну та азоколу (Simko Ltd., Україна). Принцип методу полягає у тому, що при інкубації білкових азосполук у присутності активаторів та інгібіторів протеолізу, які містяться в тканинах, відбувається лізис

низькомолекулярних білків (ЛНМБ), лізис високомолекулярних білків (ЛВМБ) та лізис колагену. Тканинний фібриноліз нирок оцінювали шляхом визначення лізису азофібрину з оцінкою сумарної (СФА), неферментативної (НФА) і з розрахунком ферментативної фібринолітичної активності (ФФА) [2]. Статистичну обробку результатів проводили за допомогою програми SPSS Statistics 17.0 та Excel 7. Достовірність різниці між показниками оцінювали з використанням параметричного t-критерію Стьюдента (при нормальному розподілі) та непараметричного U-критерію Манна-Уїтні (при невідповідності нормальному розподілу).

Результати дослідження та їх обговорення.

Розвиток ГПН супроводжується пригніченням активності процесів протеолізу, ферментативного та неферментативного фібринолізу в тканині нирок, плазмі крові та сечі. За умов ГПН лізис колагену у тканині нирок зменшувався в 1,5 раза на 24 год експерименту, на 48 год – у 1,6 раза, та в 2,0 раза на 72 год порівняно з показниками інтактних тварин (табл. 1). Зменшення лізису колагену є патогенетичним фактором хронізації патологічного процесу в нирках. Розвиток ГПН також супроводжувався пригніченням лізису низькомолекулярних та високомолекулярних білків. Зниження ЛНМБ спостерігалось на 24 год ГПН у 1,5 раза, на 48 год – у 1,7 раза та у 2,1 раза на 72 год. Пригнічення ЛВМБ становило: на 24 год – у 1,6 раза, на 48 год – у 1,7 раза та у 1,6 раза на 72 год порівняно з тваринами групи контролю. Така динаміка змін протеолізу в тканині нирок створює додаткові чинники поглиблення патологічного процесу ГПН.

Перебіг ГПН на тлі введення церулоплазміну супроводжувався відновленням процесів протеолізу, що можливо пов'язано з його антиоксидантними, антитоксичними, мембраностабілізуючими властивостями, а також здатністю взаємодіяти з деякими білками. На 24 год розвитку ГПН на тлі за-

стосування церулоплазміну виявлено посилення лізису колагену в 1,3 раза, ЛНМБ – у 1,4 раза, ЛВМБ – у 1,3 раза порівняно з тваринами із експериментальним ГПН. На 48 год розвитку ГПН лізис колагену посилювався в 1,4 раза, ЛНМБ – у 1,3 раза, а також ЛВМБ – у 1,2 раза. На 72 год лізис колагену під впливом церулоплазміну посилювався в 1,8 раза, ЛНМБ – у 1,4 раза, ЛВМБ – у 1,3 раза. Такий вплив церулоплазміну на стан протеолізу в тканині нирок за умов ГПН сприяє репарації пошкоджених ділянок та зменшує ризик хронізації патологічного процесу.

Пригнічення тканинної фібринолітичної активності за умов ГПН може бути пов'язане зі зниженням секреції урокінази, яка продукується юктагломерулярним апаратом і проксимальним відділом нефрону. Ушкодження проксимального відділу нефрону є ймовірною причиною зниження фібринолітичної активності нирок [6, 7]. СФА у тканині нирок на 24 год ГПН знизилась у 1,5 раза, на 48 год – у 1,7 раза, на 72 год – у 1,9 раза порівняно із тваринами групи контролю (табл. 2). Зниження фібринолітичної активності відбувалось переважно за рахунок пригнічення ферментної ланки фіринолізу. ФФА у тканині нирок на 24 год зменшилась у 4,4 раза, на 48 год – у 5,1 раза та на 72 год – у 5,0 раза. Також спостерігались зміни неферментної ланки: на 24 год ГПН НФА у тканині нирок знизилась у 1,1 раза, на 48 год – у 1,2 раза, на 72 год – 1,3 раза. Стан фібринолізу у тканині нирок за умов ГПН на тлі введення церулоплазміну знав менших змін. На 24 год експерименту спостерігалось підвищення СФА в 1,34 раза, а НФА – у 1,56 раза порівняно із групою патології. Схожа динаміка спостерігалась на 48 год ГПН: СФА збільшилась у 1,36 раза за рахунок ФФА, яка підвищилась у 3,5 раза. На 72 год ГПН на тлі церулоплазміну також спостерігалось підвищення СФА у 1,6 раза, НФА – у 1,4 раза та ФФА – у 3,3 раза.

Таблиця 1 – Стан протеолізу в нирковій тканині щурів за умов гострого пошкодження нирок ($M \pm m$, $n = 8$)

Групи тварин	ЛНМБ, мкг азоальбуміну / мг тканини/год	ЛВМБ, мкг азоказеїну / мг тканини/год	Лізис колагену мкг азоколу / мг тканини/год
Контроль інтактні щури	19,76 $\pm$ 0,80	2,86 $\pm$ 0,17	1,61 $\pm$ 0,05
ГПН 24 год	12,90 $\pm$ 0,32* $p < 0,01$	1,77 $\pm$ 0,13* $p < 0,01$	1,09 $\pm$ 0,07* $p < 0,01$
ГПН 48 год	11,48 $\pm$ 0,60* $p < 0,01$	1,70 $\pm$ 0,06* $p < 0,01$	0,98 $\pm$ 0,04* $p < 0,01$
ГПН 72 год	9,42 $\pm$ 0,47* $p < 0,01$	1,81 $\pm$ 0,16* $p < 0,01$	0,80 $\pm$ 0,12* $p < 0,01$
ГПН 24 год + церулоплазмін	18,12 $\pm$ 1,13** $p < 0,01$	2,23 $\pm$ 0,13** $p < 0,05$	1,41 $\pm$ 0,04** $p < 0,01$
ГПН 48 год + церулоплазмін	15,22 $\pm$ 0,47 [#] $p < 0,01$	2,06 $\pm$ 0,05 [#] $p < 0,05$	1,39 $\pm$ 0,05 [#] $p < 0,01$
ГПН 72 год + церулоплазмін	13,10 $\pm$ 1,08 ^{##} $p < 0,05$	2,28 $\pm$ 0,04 ^{##} $p < 0,01$	1,45 $\pm$ 0,02 ^{##} $p < 0,01$

Примітки: Статистично значущі відмінності: * – з даними контролю; ** – з даними групи модельної патології (ГПН) на 24 год; # – з даними групи модельної патології (ГПН) на 48 год; ## – з даними групи модельної патології (ГПН) на 72 год.

ЦП – церулоплазмін, ГПН – гостре пошкодження нирок.

Таблиця 2 – Стан фібринолізу в нирковій тканині щурів за умов гострого пошкодження нирок ($M \pm m$, $n = 8$)

Групи тварин	СФА $E_{440}/(\text{год} \times \text{мл})$	НФА $E_{440}/(\text{год} \times \text{мл})$	ФФА $E_{440}/(\text{год} \times \text{мл})$
Контроль	$17,30 \pm 2,50$	$10,60 \pm 0,26$	$6,70 \pm 2,28$
ГПН 24 год	$11,24 \pm 0,62^* p < 0,05$	$9,72 \pm 0,32$	$1,52 \pm 0,50^* p < 0,01$
ГПН 48 год	$10,26 \pm 0,42^* p < 0,05$	$8,96 \pm 0,35$	$1,30 \pm 0,14^* p < 0,01$
ГПН 72 год	$9,04 \pm 0,59^* p < 0,01$	$7,70 \pm 1,03^* p < 0,05$	$1,34 \pm 0,48^* p < 0,01$
ГПН 24 год + церулоплазмін	$15,12 \pm 0,49^{**} p < 0,01$	$13,30 \pm 0,31^{**} p < 0,01$	$1,82 \pm 0,65$
ГПН 48 год + церулоплазмін	$14,94 \pm 0,46^{\#} p < 0,01$	$10,30 \pm 0,14^{\#} p < 0,01$	$4,64 \pm 0,56^{\#} p < 0,01$
ГПН 72 год + церулоплазмін	$15,10 \pm 1,04^{\#\#} p < 0,01$	$10,64 \pm 0,77^{\#\#} p < 0,01$	$4,46 \pm 1,29^{\#\#} p < 0,01$

Примітки: Статистично значущі відмінності: * – з даними контролю; ** – з даними групи модельної патології (ГПН) на 24 год; # – з даними групи модельної патології (ГПН) на 48 год; ## – з даними групи модельної патології (ГПН) на 72 год.

ЦП – церулоплазмін, ГПН – гостре пошкодження нирок, СФА – сумарна фібринолітична активність, НФА – неферментативна фібринолітична активність, ФФА – ферментативна фібринолітична активність.

Протеолітична та фібринолітична активність у тканині нирок щурів за умов розвитку ГПН на фоні церулоплазміну зазнала менших змін порівняно із групою патології, що спостерігалось у всіх групах тварин. Таким чином, церулоплазмін знижує ризик тромбоутворення, уротромбозу та хронізації патологічного процесу за умов ГПН.

Висновки

1. Гостре пошкодження нирок супроводжується пригніченням процесів протеолізу та фібринолізу в тканині нирок.

2. Перебіг гострого пошкодження нирок на тлі введення церулоплазміну супроводжується відновленням протеолітичної і фібринолітичної активності у тканині нирок, що зменшує ризик хронізації патологічного процесу.

Перспективи подальших досліджень. Планується дослідження впливу церулоплазміну на стан протеолізу та фібринолізу за умов гострого пошкодження нирок у профілактичному режимі введення препарату.

References

1. Ezhova GP, Babaev AA, Novikov VV. *Bioinformacionnye aspekty proteomiki i degradacii belka*. Nizhny Novgorod, 2007. 86 s. [Russian]
2. Magaljas VM, Myhjejev AO, Rogovij JuJe. *Suchasni metody eksperymental'nyh ta klinichnyh doslidzhen' central'noi' nauko-doslidnoi' laboratorii' BDMA*. Chernivci: BDMA, 2001. 42 s. [Ukrainian]
3. Nechaj AV. Antyoksydant ceruloplazmin ta pidbir jogo dozy pry gostriji nyrkovij nedostatnosti v eksperimenti. *Medychna himija*. 2007; 9 (4): 80-1. [Ukrainian]
4. Osikov MV, Grigor'ev TA. Vlijanie jeritropojetina na aktivnost' sistem plazmennogo proteoliza pri jeksperimental'noj pochechnoj nedostatochnosti. *Bjulleten' jeksperimental'noj biologii i medicyny*. 2012; 153 (1): 27-30. [Russian]
5. Sokolov AV, Pulina MO, Ageeva KV, Cherkalina OS, Zaharova ET, Vasil'ev VB. Identifikacija kompleksov ceruloplazmina s matriksnymi metalloproteinazami 2 i 12. *Biohimija*. 2009; 12 (74): 1703-08. [Russian]
6. Homenko VG. Hronorytmichni zminy funkcional'noi' aktyvnosti nyrok pry patologii'. *Bukovyns'kyj medychnyj visnyk*. 2013; 66 (2): 178-81. [Ukrainian]
7. Shhudrova TS, Zamorskii II. Vplyv organospecyficnyh peptydiv na proteolitychnu ta fibrynolitychnu aktyvnist' u nyrkah za umov rozvytku rabsdomiolitychnoi' gostroi' nyrkovoi' nedostatnosti. *Visnyk Vinnyc'kogo nacional'nogo medychnogo universytetu*. 2014; 18 (2): 416-8. [Ukrainian]
8. Gunina L. Implementation of the ergogenic action of antioxidative agents. *Sporto mokslas. Sport Science*. 2015; 81 (3): 2-10. DOI: 10.15823/sm.2015.12
9. Lecker S, Mitch WE. Proteolysis by the Ubiquitin-Proteasome System and Kidney Disease. *J Am Soc Nephrol*. 2011; 22: 821-4. PMID: 21474563. DOI: 10.1681/ASN.2010090958
10. Rajan V, Mitch WE. Ubiquitin, proteasomes and proteolytic mechanisms activated by kidney disease. *Biochimica et Biophysica Acta*. 2008; 1782: 795-9. PMID: 18723090. DOI: 10.1016/j.bbdis.2008.07.007
11. Sokolov AV, Zakharova ET, Kostevich VA, Samygina VR, Vasilyev VB. Erratum to: Lactoferrin, myeloperoxidase, and ceruloplasmin: complementary gearwheels cranking physiological and pathological processes. *Biomaterials*. 2014; 27: 829. PMID: 24966132. DOI 10.1007/s10534-014-9777-9
12. Vashchenko G, MacGillivray RTA. Multi-copper oxidases and human iron metabolism. *Nutrients*. 2013; 5: 2289-313. PMID: 23807651. DOI:10.3390/nu5072289

УДК 616-008.6:577.152.34:612.111.1:546.56

**АКТИВНОСТЬ ПРОТЕОЛИЗА И ФИБРИНОЛИЗА В ПОЧЕЧНОЙ ТКАНИ
ПРИ ОСТРОМ ПОВРЕЖДЕНИИ ПОЧЕК НА ФОНЕ ВВЕДЕНИЯ ЦЕРУЛОПЛАЗМИНА**

Заморский И. И., Унгуриян Т. М.

Резюме. Важным фактором, от которого зависит функция почек, является система регуляции агрегатного состояния крови. Нарушение процессов протеолиза, фибринообразования и фибринолиза, механизмов противосвертывающей системы приводят к каскаду внутрисосудистого свертывания крови, формированию микротромбов в почечной ткани, что может быть ключевым звеном патогенеза тромбоэмболических осложнений, сопутствующих течению острого повреждения почек различного генеза.

Целью работы было исследование состояния протеолиза и фибринолиза в ткани почек в условиях развития миоглобинурической формы острого повреждения почек на фоне введения церулоплазмина.

Экспериментальные исследования проводились на белых нелинейных крысах. Миоглобинурическую форму острого повреждения почек моделировали внутримышечным введением 50% раствора глицерина в дозе 8 мг/кг. Для коррекции патологического состояния крысам 5, 6 и 7 групп внутрибрюшинно вводили церулоплазмин в дозе 7 мг/кг/день. Животных выводили из эксперимента на 1, 2, 3 сутки моделирования острого повреждения почек, после чего исследовали состояние протеолиза и фибринолиза в ткани почек. Протеолитическую активность определяли по лизису колорогенных соединений азоальбумина, азоказеина и азокола. Тканевый фибринолиз почек оценивали путем определения лизиса азофибрина с определением суммарной, неферментативной и расчетом ферментативной фибринолитической активности.

Установлено, что введение церулоплазмина в условиях острого повреждения почек нормализует протеолитическую и фибринолитическую активность в ткани почек, предупреждая уротромбоз и гемостаз в сосудах почек, что улучшает течение заболевания.

Ключевые слова: острое повреждение почек, протеолиз, фибринолиз, церулоплазмин.

UDC 616-008.6:577.152.34:612.111.1:546.56

**Proteolytic and Fibrinolytic Activity in the Kidney Tissue
at Acute Kidney Injury and Use of Ceruloplasmin**

Zamorskii I. I., Unguryan T. M.

Abstract. The system of regulating blood coagulation is an important factor, which affects the function of kidney. The disturbances of proteolysis processes, fibrin formation and fibrinolysis lead to a cascade of intravascular coagulation of blood, formation of micro thrombi in renal tissue. The mentioned consequences serve the key link in pathogenesis of thrombo-embolic complications in acute kidney injury of different genesis.

The purpose of the research is to study the proteolysis and fibrinolysis in the renal tissue in conditions of acute kidney injury on the background of ceruloplasmin administration.

Material and methods. The experimental studies were performed on white nonlinear rats. The acute kidney injury was modeled by intramuscular administration of 50% glycerol solution at a dose of 8 mg/kg. Ceruloplasmin was administered intraperitoneally at a dose of 7 mg/kg/day. State of proteolysis and fibrinolysis in kidney tissue was determined 24 h, 48 h, and 72 h after glycerol administration and induction of acute kidney injury. The proteolytic activity was estimated by the lysis of colorogenic compounds – azoalbumin, azocasein and azocol. The activity of fibrinolysis in kidneys was assessed by the determination of azofibrin lysis with estimation of the total, non-enzymatic, and enzymatic fibrinolytic activity.

Results and discussion: The administration of ceruloplasmin to rats with acute kidney injury leads to increase in collagen, low molecular and high molecular weight proteins lysis. Ceruloplasmin also increases the total, non-enzymatic and enzymatic fibrinolytic activity in renal tissue during 24-72 h of acute kidney injury development.

Conclusion: It was noted that ceruloplasmin administration in acute kidney injury normalizes proteolytic and fibrinolytic activity in the renal tissue, preventing thrombosis and hemostasis in kidney vessels, which results in the disease course improvement.

Keywords: acute kidney injury, proteolysis, fibrinolysis, ceruloplasmin.

Стаття надійшла 22.02.2018 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs03.03.021

УДК 616-092.9+616.24+616.61-008.6+616-08

Заяць Л. М., Кліщ І. П.

СУБМІКРОСКОПІЧНІ ЗМІНИ АЛЬВЕОЛОЦИТІВ І ТИПУ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІЙ ГОСТРІЙ НИРКОВІЙ НЕДОСТАТНОСТІ

ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет», Україна

patfisiology@ifnmu.edu.ua

У дослідях на білих щурах-самцях лінії Вістар електронно-мікроскопічним методом вивчено в динаміці (12, 24, 72 год.) субмікроскопічні зміни альвеолоцитів І типу легенів при експериментальній гострій нирковій недостатності. Встановлено, що через 12 год. після початку експерименту у більшості альвеолоцитів І типу відзначаються, в основному, зміни реактивного характеру. Зі збільшенням терміну дослідження (24-72 год.) в альвеолоцитах І типу спостерігаються як дистрофічно-деструктивні, так і компенсаторно-пристосовні зміни.

Ключові слова: легені, альвеолоцити І типу, експериментальна гостра ниркова недостатність.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота є фрагментом НДР «Патогенетичні механізми розвитку змін в органах дихальної, ендокринної, нервової систем при змодельованих патологічних станах та їх корекція», № держ. реєстрації 0117U001758.

Вступ. Численними клінічними та експериментальними дослідженнями доведено, що гостра ниркова недостатність (ГНН) часто супроводжується ушкодженням віддалених органів, включаючи серце, легені, печінку, головний мозок, кишечник [4, 5, 8, 16, 18]. Серед екстрауренальних ускладнень особливе місце займає синдром гострого ушкодження легень (СГУЛ) чи гострий респіраторний дистрес-синдром (ГРДС), які асоціюються з високою летальністю [1, 2, 9, 13]. На сьогодні встановлено, що важливою ланкою в патогенезі СГУЛ є патологія складових компонентів аерогематичного бар'єру легень і, зокрема альвеолоцитів І типу [3, 6, 10, 11, 14].

Метою роботи було вивчення в динаміці ультраструктурних змін альвеолоцитів І типу при експериментальній гострій нирковій недостатності.

Об'єкт і методи дослідження. Експерименти виконані на 35 білих щурах-самцях масою 180–220 г. Тварини були розділені на 3 групи: І – інтактна група тварин (n = 5); II – контрольна (n = 15);

III – з моделлю гострої ниркової недостатності (n = 15). Гостру ниркову недостатність моделювали внутрішньом'язовим введенням 50 % водного розчину гліцеролу у дозі 10 мл на кг маси тіла [15]. Контрольній групі тварин внутрішньоочеревино вводили еквівалентний об'єм води для ін'єкцій.

Збір легеневої тканини для електронномікроскопічного дослідження проводили під кетаміновим наркозом через 12, 24, 72 год. після початку експерименту. Шматочки легеневої тканини фіксували в 2,5% розчині глютаральдегіду з наступною дофіксацією в 1% розчині чотириокису осмію. Після дегідратації матеріал заливали в епон-аралдіт. Зрізи, отримані на ультрамікромомі "Tesla BS-490" вивчали в електронному мікроскопі "ПЕМ-125К".

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

Результати досліджень та їх обговорення. Проведені електронно-мікроскопічні дослідження респіраторного відділу легень через 12 год. після початку експерименту показали, що в більшості альвеолоцитів І типу (А-I) ядра з нуклеоплазмою середньої електронно-оптичної щільності (**рис. 1**).

Гранули хроматину переважно рівномірно розподілені по всій площі ядра. Ядерна оболонка має звивисті контури та утворює неглибокі інвагінації. В окремих клітинах навколядерний простір локально розширений. Мітохондрії різної величини і форми з матриксом середньої електронно-оптичної щільності. Разом з тим, відмічаються деякі клітини, в яких спостерігаються збільшені в об'ємі мітохондрії з вкороченими і дезорієнтованими гребенями. У навколядерній зоні інколи спостерігається апарат Гольджі (АГ), який представлений сплюсненими цистернами і дрібними пухирцями. Гранулярна

ендоплазматична сітка (ГЕС) складається з помірно розширених каналців із ніжнволокнистим осміофільним вмістом. На зовнішній поверхні ГЕС визначаються добре виражені рибосоми. У периферійних відділах альвеолоцитів I типу виявляється підвищена кількість мікропіноцитозних пухирців. Базальна мембрана на всьому протязі в основному зберігає нормальну структуру. В той же час відмічаються окремі А-I в яких базальна мембрана вогнищево потовщена з нечіткими контурами.

Ультраструктурні дослідження А-I на 24-у годину експерименту виявили значні порушення субмікроскопічної будови клітин. Альтерації в альвеолоцитах I типу характеризуються вираженими явищами гіпергідратації. Ядра А-I з нуклеоплазмою низької електронно-оптичної щільності. Гранули хроматину розподілені вздовж ядерної оболонки або місцями згруповані в окремі грудки. Навколядерний простір розширений. Мітохондрії з просвітленим матриксом і поодинокими, редукованими гребенями. У навколядерній зоні відмічається набряк і дезорганізація складових компонентів АГ. Канальці ГЕС різко розширені. Кількість рибосом на мембранах останньої зменшена. Поряд з цим визначається фрагментація мембран ГЕС. При цьому в цитоплазмі відмічаються вільно розміщені рибосоми або згруповані в полісомальні розетки. В окремих А-I спостерігаються вітрилоподібні випинання периферійної частини, направлені в просвіт альвеоли (рис. 2).

Базальна мембрана А-I на значному протязі потовщена з нечіткими контурами. У деяких А-I відмічаються локальні розриви апікальної плазмолем, що призводить до виходу цитоплазматичних структур у просвіт альвеоли.

Субмікроскопічно через 72 год. після початку експерименту ядра А-I збільшені за розмірами з дрібнозернистою нуклеоплазмою низької електрон-

но-оптичної щільності і маргінальною агрегацією гранул хроматину (рис. 3).

Навколядерний простір місцями розширений. Ядерна оболонка утворює неглибокі інвагінації. Мітохондрії з матриксом низької електронно-оптичної щільності і поодинокими короткими гребенями. АГ складається із везикулярно розширених цистерн і великої кількості пухирців. Складові компоненти ГЕС розширені, а в деяких клітинах вакуолізовані і фрагментовані. При цьому кількість рибосом на зовнішній поверхні мембран ГЕС зменшена. Як і на попередньому етапі дослідження в окремих А-I спостерігаються вітрилоподібні випинання периферійної частини в просвіт альвеоли. Поряд із вищевказаними змінами виявляються окремі А-I з ознаками підвищеної функціональної активності. Ядра таких клітин помірної електронно-оптичної щільності. Гранули хроматину рівномірно розподілені по всій площі ядра. АГ представлений дещо розширеними цистернами і пухирцями. Канальці ГЕС гіпертрофовані із численними рибосомами на їх зовнішній поверхні. У цитоплазмі А-I відмічається також підвищена кількість мітохондрій з матриксом середньої електронно-оптичної щільності. У периферійних відділах альвеолоцитів I типу спостерігається велика кількість мікропіноцитозних пухирців, які прилягають до апікальної та базальної частин плазмолем клітини. Інколи на поверхні А-I визначаються мікроворсинки, направлені в просвіт альвеоли. Базальна мембрана на всьому протязі зберігає типову будову.

Проведені дослідження показали, що експериментальна гостра ниркова недостатність супроводжується порушенням ультраструктурної організації альвеолоцитів I типу, як одних із складових компонентів аерогематичного бар'єру легень. Встановлено, що через 12 годин після початку експерименту в А-I переважно спостерігаються реактивні

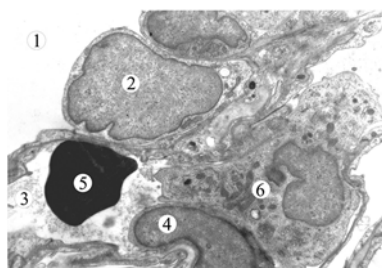


Рис. 1. Респіраторний відділ легень через 12 год. після початку експерименту. Електронна мікрофотографія. x4800

Примітки: 1 – просвіт альвеоли; 2 – альвеолоцит I типу; 3 – просвіт гемокapіляра; 4 – ендотеліоцит; 5 – еритроцит; 6 – лейкоцит.

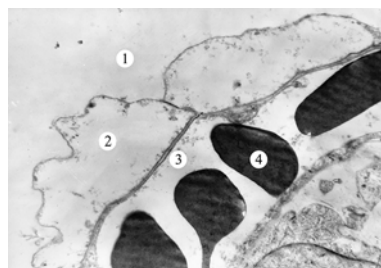


Рис. 2. Респіраторний відділ легень через 24 год. після початку експерименту. Електронна мікрофотографія. x6400

Примітки: 1 – просвіт альвеоли; 2 – вітрилоподібні випинання периферійної частини альвеолоцита I типу; 3 – просвіт гемокapіляра; 4 – еритроцит.

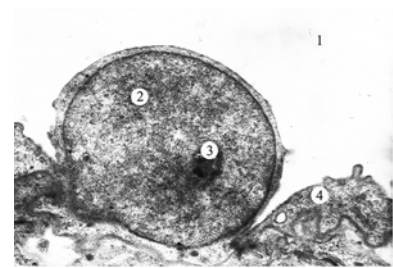


Рис. 3. Ультраструктурна організація альвеолоцита I типу через 72 год. після початку експерименту. Електронна мікрофотографія. x9600

Примітки: 1 – просвіт альвеоли; 2 – ядро; 3 – ядерце; 4 – периферійна частина альвеолоцита I типу.

зміни. Зі збільшенням терміну дослідження (24–72 год.) субмікроскопічні зміни в альвеолоцитах I типу характеризуються вираженими явищами гіпергідратації. В клітинах визначаються набряк, часткова деструкція мітохондрій, дезорганізація складових компонентів апарату Гольджі та гранулярної ендоплазматичної сітки. Поряд із цим, в окремих альвеолоцитах I типу відмічаються зміни, направлені на підвищення їхньої функціональної активності. Наші дані узгоджуються з результатами досліджень інших науковців, які вивчали морфофункціональні зміни в легенях при дії екзо- та ендогенних факторів [7, 12, 17].

Висновки

1. Проведені дослідження показали, що експериментальна гостра ниркова недостатність супроводжується вираженими змінами субмікроскопічної будови альвеолоцитів I типу.
2. Характер і вираженість ультраструктурних змін альвеолоцитів I типу залежить від тривалості дії ендогенного чинника.

Перспективами подальших досліджень є корекція структурних змін альвеолоцитів I типу при експериментальній гострій нирковій недостатності.

References

1. Andres-Hernando A, Altmann C, Bhargava R, Okamura K, Bacalja J, Hunter B et al. Prolonged acute kidney injury exacerbates lung inflammation at 7 days post-acute kidney injury. *Physiol Rep*. 2014; 2(7), e120S4. PMID: PMC4-187574. PMID: 25052489. doi:10.14814/phy2.12084.
2. Basu RK, Donaworth E, Wheeler DS, Devarajan P, Wong HR. Antecedent acute kidney injury worsens subsequent endotoxin-induced lung inflammation in a two-hit mouse model. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2011; 301: 597-604. PMID: 21677147. DOI: 10.1152/ajprenal.00194.2011
3. Bhattacharya J, Matthay MA. Regulation and repair of the alveolar-capillary barrier in acute lung injury. *Annu Rev Physiol*. 2013; 75: 593-615. PMID: 23398155. DOI: 10.1146/annurev-physiol-030212-183756
4. Faubel S. Acute kidney injury and multiple organ dysfunction syndromes. *Minerva Urologica e Nefrologica*. 2009; 61 (3): 171-88. PMID: 19773721
5. Feltes CM, Van Eyk J, Rabb H. Distant-organ changes after acute kidney injury. *Nephron Physiology*. 2008; 109 (4): 80-4. PMID: 18802379. DOI: 10.1159/000142940
6. Frank JA. Claudins and alveolar epithelial barrier function in the lung. *Ann N Y Acad Sci*. 2012; 1257: 175-83. PMID: 22671604. PMID: PMC4864024. DOI: 10.1111/j.1749-6632.2012.06533.x
7. Golubev AM, Moroz VV, Sundukov DV. Pathogenesis of acute respiratory distress syndrome. *General reanimatology*. 2012; 8 (4): 13-21. [Russian]
8. Grams ME, Rabb H. The distant organ effects of acute kidney injury. *Kidney Int*. 2012; 81: 942-8. PMID: 21814177. DOI: 10.1038/ki.2011.241
9. Grigoryev DN, Liu M, Hassoun HT, Cheadle C, Barnes KC, Rabb H. The Local and Systemic Inflammatory Transcriptome after Acute Kidney Injury. *J Am Soc Nephrol*. 2008; 19: 547-58. PMID: 18235097. PMID: PMC2391061. DOI: 10.1681/ASN.2007040469
10. Helms MN, Jain L, Self JL, Eaton DC. Redox regulation of epithelial sodium channels examined in alveolar type 1 and 2 cells patch-clamped in lung slice tissue. *J Biol Chem*. 2008; 283: 22875-83. PMID: 18541535. PMID: PMC2-504900. DOI: 10.1074/jbc.M801363200
11. Johnson MD, Bao HF, Helms MN, Chen XJ, Tigue Z, Jain L, Dobbs LG, Eaton DC. Functional ion channels in pulmonary alveolar type I cells support a role for type I cells in lung ion transport. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2006; 103: 4964-9. PMID: 16549766. PMID: PMC1458778. DOI: 10.1073/pnas.0600855103
12. Matthay MA. Resolution of pulmonary edema. Thirty years of progress. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2014; 189 (11): 1301-8. PMID: 24881936. PMID: PMC4098087. DOI: 10.1164/rccm.201403-0535OE
13. Oztay F, Kara-Kisla B, Orhan N, Yanardag R, Bolkent S. The protective effects of prostaglandin E1 on lung injury following renal ischemia-reperfusion in rats. *Toxicology and Industrial Health*. 2016; 32 (9): 1684-92. <https://doi.org/10.1177/0748233715576615>
14. Patel BV, Wilson MR, O'Dea KP, Takata M. TNF-induced death signaling triggers alveolar epithelial dysfunction in acute lung injury. *J Immunol*. 2013; 190: 4274-82. PMID: 23487422. PMID: PMC3701855. DOI: 10.4049/jimmunol.1202437
15. Rodrigo R, Trujillo S, Bosco C. Biochemical and ultrastructural lung damage induced by rhabdomyolysis in the rat. *Exp Biol Med*. 2006; 231: 1430-8. PMID: 16946412
16. Scheel PJ, Liu M, Rabb H. Uremic lung: new insights into a forgotten condition. *Kidney International*. 2008; 74: 849-51. PMID: 18794816. DOI: 10.1038/ki.2008.390
17. Voytkovskaya KS, Cherniaev AL. Acute lung injury: the definition, pathogenesis, animal models and the role of mesenchymal stem cells in experimental treatment. *The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine*. 2012; 5 (2): 60-8. [Russian]
18. Zhao H, Huang H, Ologunde R, Lloyd DG, Watts H, Vizcaychipi MP, Lian Q, George AJ, Ma D. Xenon treatment protects against remote lung injury after kidney transplantation in rats. *Anesthesiology*. 2015; 122 (6): 1312-26. PMID: 25856291. DOI: 10.1097/ALN.0000000000000664

УДК 616-092.9+616.24+616.61-008.6+616-08

**СУБМИКРОСКОПИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ АЛЬВЕОЛОЦИТОВ I ТИПА
ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ОСТРОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ**

Заяц Л. М., Клищ И. П.

Резюме. В опытах на белых крысах-самцах линии Вистар электронно-микроскопическим методом изучено в динамике (12, 24, 72 ч.) субмикроскопические изменения альвеолоцитов I типа легких при экспериментальной острой почечной недостаточности. Установлено, что через 12 ч. после начала эксперимента в большинстве альвеолоцитов I типа отмечаются, в основном, изменения реактивного характера. С увеличением срока исследования (24–72 ч.) в альвеолоцитах I типа наблюдаются как дистрофически-деструктивные так и компенсаторно-приспособительные изменения.

Ключевые слова: легкие, альвеолоциты I типа, экспериментальная острая почечная недостаточность.

UDC 616-092.9+616.24+616.61-008.6+616-08

**Submicroscopic Changes of Type I Alveolocytes in Case
of Experimental Acute Renal Failure**

Zaiats L. M., Klishch I. P.

Abstract. Multiple clinical and experimental studies have proved that acute renal failure (ARF) is often accompanied by injury of the remote organs including heart, lungs, liver, cerebrum, intestine. Among the extrarenal complications, the particular place belongs to the syndrome of acute lung injury (ALI) and acute respiratory distress syndrome (ARDS) associated with heavy mortality. It was also found out that the important link in ALI syndrome pathogenesis is pathology of the components of aero-hematic barrier of lungs and, in particular, type I alveolocytes.

The purpose of our work was to study in dynamics the ultrastructural changes of type I alveolocytes in case of experimental acute renal failure.

Material and methods. The experiments were done on 35 white male rats weighting 180-220 grams. Acute renal failure was induced by intramuscular administration of 50% glycerol water solution in dose of 10 ml per 1 kg of body mass. The sampling of lung tissue for electron microscopy study was carried out under ketamine anaesthesia in 12, 24, 72 hours after the beginning of experiment. Pieces of lung tissue were fixed in 2,5% solution of gluteraldehyde with further postfixation in 1% solution of osmium tetroxide. After dehydration, the material was poured over epon araldite. The cuts, obtained on ultramicrotome "Tesla BS-490", were studied using electronic microscope "PEM-125K".

Results and discussion. Submicroscopically, in 12 hours after the beginning of experiment, the nuclei of most type I alveolocytes (A-I) had nucleoplasm of average electronic-optical density. The components of Golgi apparatus (GA) and granular endoplasm grid (GEG) were moderately dilated, some mitochondria were edematic. In 24 hours after the beginning of experiment, in A-I we observed the expressed phenomena of hyperhydration. Mitochondria have cleared matrix and isolated reduced cristas. Edema and disorganization of the components were observed in GA and GEG. At the same time, we observed the GEG membranes fragmentation. In 72 hours after the beginning of experiment, the phenomena of edema in A-I was maintained. Mitochondria had matrix of low electronic-optical density. GA is composed of vesicular dilated cisterns and a big quantity of vesicles. GEG components are dilated and vacuolated in some cells.

Conclusions. The realized research showed that the experimental acute renal failure was accompanied by the expressed changes of submicroscopic structure of type I alveolocytes. The nature and expressiveness of the structural changes in type I alveolocytes depends on duration of endogenous factor.

Perspectives for further research. Further research should be focused on correction of structural changes in type I alveolocytes in case of the experimental acute renal failure.

Keywords: lungs, type I alveolocytes, experimental acute renal failure.

Стаття надійшла 03.03.2018 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs03.03.025

УДК 616-001.18-092.9: 577.175.5

Кузьмина И. Ю., Жуликова М. В.

СОСТОЯНИЕ ЭНДОМЕТРИЯ И ЯИЧНИКОВ КРЫС ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ МОДЕЛИРОВАНИИ СИНДРОМА ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ НА ФОНЕ ПОСТОЯННЫХ ХОЛОДОВЫХ ВОЗДЕЙСТВИЙ

Харьковский национальный медицинский университет, Украина

irina.u.kuzmina@gmail.com

Исследованы морфометрические показатели эндометрия и яичников крыс на фоне постоянных холодовых воздействий при экспериментальном моделировании синдрома поликистозных яичников путем введения дегидроэпиандростерона.

Постоянное холодовое воздействие осуществляли путем ежедневного выдерживания животных в течение 4 часов в камере, в которой поддерживались световой режим и температура +4° С. Введение дегидроэпиандростерона молодым крысам в течение 25 суток приводят к возникновению в яичниках и матке характерных для синдрома поликистозных яичников признаков: утолщению слоя текальных клеток, уменьшению количества желтых тел, возникновению кист, утолщению стенки матки и гиперплазии эндометрия.

Стимуляция адаптивных физиологических реакций на фоне постоянных холодовых воздействий блокирует развитие признаков синдрома поликистозных яичников у крыс.

Ключевые слова: морфометрические характеристики, эндометрий крыс, синдром поликистозных яичников, холодовое воздействие.

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

Введение. Синдром поликистозных яичников (СПЯ) – полиморфное заболевание с чрезвычайно вариабельной клинической картиной, которое характеризуется нарушением репродуктивной и менструальной функции, а также обусловлен целым рядом факторов, главными из которых являются повышенная продукция андрогенов, гиперинсули-

немическая инсулинорезистентность (ИР), хроническая ановуляция и нарушение регуляции гормонов репродукции [1, 2].

Этиологическими факторами данного заболевания, по мнению некоторых ученых, является нарушение гормональной регуляции, которая обусловлена первичной патологией гипоталамуса, коры надпочечников и приводит к избыточной продукции лютеинизирующего гормона (ЛГ) и андрогенов [3]. Помимо этого, ИР и нарушение регуляции гормонов репродукции связаны с процессами, происходящими в жировой ткани [4].

При исследовании патогенеза развития СПЯ была установлена прямая связь данного заболевания с уровнем адипонектина, лептина и резистина в организме, которые принимают активное участие в энергетическом обмене яичниковой ткани [5, 6]. Известно, что уровень адипонектина повышается в условиях продолжительных холодовых воздействий или акклиматизации [7, 8].

Целью исследования явилось изучение морфометрических показателей эндометрия и яичников крыс при постоянных холодовых воздействиях (ПХВ) на фоне экспериментального моделирования СПЯ, путем введения дегидроэпиандростерона (ДГЭА)

Объект и методы исследования. Исследования проведены на самках крыс Вистар (n=32) 27-дневного возраста, массой 30-40 г.

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

Поликистозный процесс в яичниках моделировали путем ежедневного (в течение 25 суток) подкожного введения ДГЭА («Sigma», США),

растворенного в 0,2 мл очищенного и стерилизованного оливкового масла. Доза ДГЭА составляла 60 мг/кг массы.

ПХВ осуществляли путем ежедневного выдерживания животных в течение 4 часов в камере, в которой поддерживались световой режим и температура +4°C. Оставшиеся 20 ч животные находились в обычных условиях содержания.

Животные были разделены на 4 группы: 1 группа – животные, которые подвергались ПХВ (n=8); 2 группа – животные, которым на фоне ПХВ проводили введение ДГЭА (n=8); 3 группа – животные, которым вызывали экспериментальный СПКЯ введением ДГЭА (n=8); 4 группа – интактный контроль (n=8).

На 26 сутки животных выводили их эксперимента, забирали матку и яичники. Органы взвешивали, после чего фиксировали в 4% параформальдегиде (ПФА, «Sigma») в течение 4 ч, после чего переносили на 12 часов в 25% раствор сахарозы на фосфатно-солевом буфере. Замораживали органы в монтирующей среде Tissue-Tek («Sakura», Япония) и до приготовления криостатных срезов хранили в жидком азоте.

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

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

Морфометрический анализ яичников включал подсчет количества кист, желтых тел и измерение слоя текальных клеток третичных фолликулов. Подсчеты производили на 15 срезах ткани яичников, полученных от каждого из экспериментальных животных. Морфометрический анализ ткани матки включал измерение высоты эпителия, количество желез на единицу площади, толщину стенки. Данные массы яичников и матки представлены в процентах от массы тела.

Статистическую обработку результатов проводили с помощью программ «Excel» и «Statistica 10». Проверяли данные на нормальность распределения с помощью теста Колмогорова и Смирнова, использовали однофакторный дисперсионный анализ для сравнения двух выборок, достоверными считались различия при $p < 0,05$. Количественные данные представляли в виде среднего значения $\pm$ стандартное отклонение.

Результаты исследований и их обсуждение.

На рисунке 1 представлены данные относительной массы яичников и матки экспериментальных животных четырех групп. Заметно, что ни ПХВ, ни введение ДГЭА не влияло на среднюю относительную массу яичников, тогда как показатели массы матки различались между группами. Относительная масса матки значительно увеличивалась в группах с введением ДГЭА (группы 2 и 3) по сравнению с интактным контролем.

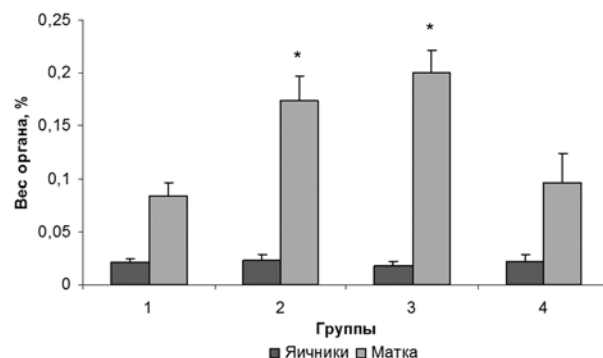


Рис. 1. Относительная масса яичников и матки крыс разных экспериментальных групп

Примечание: * – показатель значительно отличается по сравнению с интактным контролем, $P < 0,05$.

Такую же тенденцию к увеличению массы матки у крыс с экспериментальной моделью СПКЯ наблюдали Zhang Y. и соавт [9].

Известно, что одним из характерных признаков СПКЯ является гиперплазия текальных клеток яичников [4, 10, 11].

При измерении толщины слоя текальных клеток в яичниках крыс (рис. 2) было установлено, что данный показатель имеет тенденцию к возрастанию в группах с ПХВ (группы 1 и 2) и значительно увеличивается в 3-й группе (введение ДГЭА) по

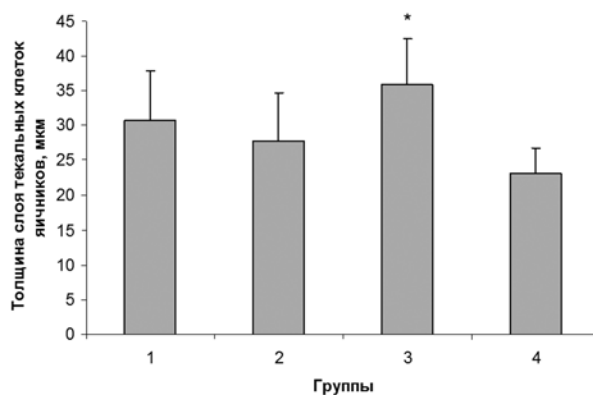


Рис. 2. Толщина слоя текальных клеток яичников разных экспериментальных групп

Примечание: * – показатель значительно отличается по сравнению с интактным контролем, $P < 0,05$.

сравнению с интактным контролем. Таким образом, результаты свидетельствуют о том, что экзогенное введение андрогенов в организм экспериментальных животных приводит к гиперплазии текальных клеток как характерного признака СПКЯ. Однако интересен факт некоторого расширения слоя текальных клеток в 1-й группе (без введения ДГЭА, но с ПХВ). Полученные нами данные позволяют предположить, что в условиях холодного стресса происходит активация секреции андрогенов надпочечниками, что приводит к незначительной гиперплазии текальных клеток яичников.

Известно, что дисфункция яичников при СПКЯ характеризуется уменьшением количества зрелых фолликулов и, соответственно, желтых тел. В наших экспериментах установлено, что количество желтых тел в группе с моделью СПКЯ было достоверно меньше, чем в контроле ($0,1 \pm 0,05$ в группе 3 против $0,2 \pm 0,01$ в контроле, $p < 0,05$). Кроме того, это была единственная группа животных, в яичниках которых наблюдалось формирование кист. Несмотря на то, что в группах с ПХВ (группы 1 и 2) была тенденция к увеличению толщины слоя текальных клеток, нами не было обнаружено в яичниках кист, и количество желтых тел не отличалось от интактного контроля.

Эндометрий представляет собой слизистую оболочку, выстилающую полость матки, который реагирует на циклические изменения эстрогенов и прогестерона в менструальном цикле яичников. Фолликулярная (пролиферативная) фаза эндометрия связана с ростом фолликула в яичнике и повышенной секрецией эстрогенов. При СПКЯ в отсутствии овуляции и регуляции посредством прогестерона, секретиремого желтым телом, эндометрий постоянно подвергается митогенному воздействию эстрогенов, что приводит к его разрастанию. В предыдущих работах установлено увеличение толщины эндометрия у женщин с СПКЯ, или в экспериментальных моделях СПКЯ у крыс [9, 12, 13].

Микроскопическое исследование ткани матки в группе крыс с моделью СПКЯ (группа 3) показало увеличение высоты эпителия эндометрия, количества желез и утолщение стенки матки (табл.). В

Таблица – Морфометрические показатели эндометрия, количества желез и утолщения стенки матки в исследуемых группах

Группы	Высота эпителиальной клетки, mm	Толщина стенки матки, mm	Люмены желез, число / поле
1	$5,6 \pm 0,2$	$496,2 \pm 39,4$	$5,4 \pm 1,4$
2	$5,8 \pm 0,3$	$481,8 \pm 36,3$	$5,3 \pm 0,9$
3	$6,1 \pm 0,4$	$675,4 \pm 40,6^*$	$27,8 \pm 5,9^*$
4	$5,7 \pm 0,1$	$498,7 \pm 23,5$	$5,0 \pm 1,3$

группе с моделированием СПКЯ на фоне ПХВ, как и в группе с ПХВ данные показатели были на уровне интактного контроля. Визуально, гистологическая картина в группах крыс с СПКЯ отличалась от других групп (рис. 3) и характеризовалась увеличением количества желез и расширением их просветов.

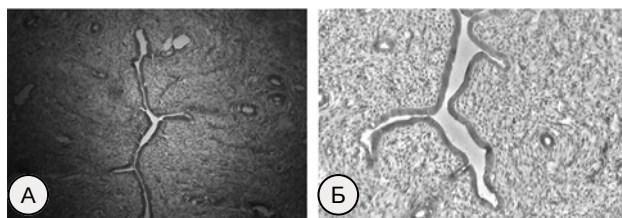


Рис. 3. Гистологические образцы матки крыс группы с введением ДГЭА (А) и группы с введением ДГЭА на фоне ПХВ (Б). Ув. $\times 20$

Выводы. Введение ДГЭА молодым крысам в течение 25 суток приводят к возникновению в яичниках и матке характерных для СПКЯ признаков: утолщению слоя текальных клеток, уменьшению количества желтых тел, возникновению кист, утолщению стенки матки и гиперплазии эндометрия. Стимуляция адаптивных физиологических реакций на фоне длительных холодных воздействий блокирует развитие признаков СПКЯ у крыс при введении ДГЭА.

Перспективы дальнейших исследований заключаются в исследовании влияния длительных холодных воздействий на бурую жировую ткань мишей в эксперименте.

References

1. Lebbe M, Woodruff TK. Involvement of androgens in ovarian health and disease. *Mol Hum Reprod.* 2013 Dec; 19 (12): 828-37. PMID: 24026057. PMCID: PMC3843026. DOI: 10.1093/molehr/gat065
2. Silfen ME, Denburg MR, Manibo AM, Lobo RA, Jaffe R, Ferin M, Levine LS, Oberfield SE. Early endocrine, metabolic, and sonographic characteristics of polycystic ovary syndrome (PCOS): comparison between nonobese and obese adolescents. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003 Oct; 88 (10): 4682-8. PMID: 14557441. DOI: 10.1210/jc.2003-030617
3. Groth SW. Adiponectin and polycystic ovary syndrome. *Biol Res Nurs.* 2010 Jul; 12 (1): 62-72. PMID: 20498127. PMCID: PMC3646519. DOI: 10.1177/1099800410371824

4. Yuan X, Hu T, Zhao H, Huang Y, Ye R, Lin J, Zhang C, Zhang H, et al. Brown adipose tissue transplantation ameliorates polycystic ovary syndrome. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2016 Mar 8; 113 (10): 2708-13. PMID: 26903641. PMCID: PMC4790997. DOI: 10.1073/pnas.1523236113
5. Booth A, Magnuson A, Fouts J, Foster MT. Adipose tissue: an endocrine organ playing a role in metabolic regulation. *Horm Mol Biol Clin Investig*. 2016 Apr 1; 26 (1): 25-42. PMID: 26910750. DOI: 10.1515/hmbci-2015-0073
6. Deng Y, Scherer PE. Adipokines as novel biomarkers and regulators of the metabolic syndrome. *Ann N Y Acad Sci*. 2010 Nov; 1212: E1-E19. PMID: 21276002. PMCID: PMC3075414. DOI: 10.1111/j.1749-6632.2010.05875.x
7. van der Lans AA, Hoeks J, Brans B, Vijgen GH, Visser MG, Vosselman MJ, Hansen J, et al. Cold acclimation recruits human brown fat and increases nonshivering thermogenesis. *J Clin Invest*. 2013 Aug; 123(8): 3395-403. PMID: 23867626. PMCID: PMC3726172. DOI: 10.1172/JCI68993
8. Jankovic A, Korac A, Buzadzic B, Otasevic V, Stancic A, Vucetic M, Markelic M, Velickovic K, Golic I, Korac B. Endocrine and metabolic signaling in retroperitoneal white adipose tissue remodeling during cold acclimation. *J Obes*. 2013; 2013: 937572. PMID: 23710349. PMCID: PMC3655592. DOI: 10.1155/2013/937572
9. Zhang Y, Hu M, Meng F, Sun X, Xu H, Zhang J, Cui P, Morina N, Li X, et al. Metformin Ameliorates Uterine Defects in a Rat Model of Polycystic Ovary Syndrome. *EBioMedicine*. 2017 Apr; 18:157-70. PMID: 28336389. PMCID: PMC5405166. DOI: 10.1016/j.ebiom.2017.03.023
10. Will MA, Palaniappan M, Peegel H, Kayampilly P, Menon KM. Metformin: direct inhibition of rat ovarian theca-interstitial cell proliferation. *Fertil Steril*. 2012 Jul; 98 (1): 207-14. PMID: 22608319. PMCID: PMC3389190. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2012.04.010
11. Rosenfield RL, Ehrmann DA. The Pathogenesis of Polycystic Ovary Syndrome (PCOS): The Hypothesis of PCOS as Functional Ovarian Hyperandrogenism Revisited. *Endocr Rev*. 2016 Oct; 37 (5): 467-520. PMID: 27459230. PMCID: PMC5045492. DOI: 10.1210/er.2015-1104
12. Shah B, Parnell L, Milla S, Kessler M, David R. Endometrial thickness, uterine, and ovarian ultrasonographic features in adolescents with polycystic ovarian syndrome. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2010 Jun; 23 (3): 146-52. PMID: 19733099. DOI: 10.1016/j.jpag.2009.07.002
13. Mirabolghasemi G, Kamyab Z. Changes of The Uterine Tissue in Rats with Polycystic Ovary Syndrome Induced by Estradiol Valerate. *Int J Fertil Steril*. 2017 Apr-Jun; 11 (1): 47-55. PMID: 28367305. PMCID: PMC5215711

УДК 616-001.18-092.9: 577.175.5

СТАН ЕНДОМЕТРІЯ І ЯЄЧНИКІВ ЩУРІВ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ МОДЕЛЮВАННІ СИНДРОМУ ПОЛІКІСТОЗНИХ ЯЄЧНИКІВ НА ТЛІ ПОСТІЙНИХ ХОЛОДОВИХ ВПЛИВІВ

Кузьміна І. Ю., Жулікова М. В.

Резюме. Досліджено морфометричні показники ендометрія і яєчників щурів на тлі постійних холодових впливів при експериментальному моделюванні синдрому полікістозних яєчників шляхом введення дегідроепіандростерона.

Постійних холодових вплив здійснювали шляхом щоденного витримування тварин протягом 4 годин на камері, в якій підтримувалися світловий режим і температура + 4° С. Введення дегідроепіандростерона молодим щурам протягом 25 діб призводять до виникнення в яєчниках і матці характерних для синдрому полікістозних яєчників ознак: потовщення шару текальних клітин, зменшення кількості жовтих тіл, виникнення кіст, потовщення стінки матки і гіперплазії ендометрія.

Стимуляція адаптивних фізіологічних реакцій на тлі постійних холодових впливів блокує розвиток ознак синдрому полікістозних яєчників у щурів.

Ключові слова: морфометричні характеристики, ендометрій щурів, синдром полікістозних яєчників, холодовий вплив.

UDC 616-001.18-092.9: 577.175.5

The Condition of the Rats' Endometrium and Ovaries during Experimental Modeling of the Polycystic Ovary Syndrome in Terms of Constant Cold Exposure

Kuzmina I. Yu., Zhulikova M. V.

Abstract. Polycystic ovary syndrome (PCOS) is characterized by a violation of reproductive and menstrual function and is due to a number of factors. The main factors are: increased production of androgens, insulin resistance and disruption of the regulation of reproduction hormones.

The purpose of this work was to study the morphometric parameters of the endometrium and ovary of rats in terms of constant cold exposure (CCE) and experimental PCOS modeling by introducing dehydroepiandrosterone (DHEA).

Material and methods. Studies were performed on female Wistar rats ($n = 32$) of 27-day-old age, weighing 30–40 g.

The polycystic process in the ovaries was modeled by daily (for 25 days) subcutaneous administration of DHEA ("Sigma", USA) dissolved in 0.2 ml of purified and sterilized olive oil. The dose of DHEA was 60 mg / kg of body weight. CCE was carried out by daily keeping the animals for 4 hours in a chamber where the light regime and the temperature of $+ 4^{\circ} \text{C}$ were maintained. The remaining 20 h animals were in normal conditions of detention.

Animals were divided into 4 groups: the 1st group – animals that were exposed to CCE ($n = 8$); the 2nd group – animals were treated with DHEA ($n = 8$) with CCE; the 3rd group 3 – animals who were challenged with experimental PCOS by the administration of DHEA ($n = 8$); the 4th group – intact control ($n = 8$). On the 26th day the animals were sacrificed, the uterus and ovaries were taken. The organs were weighed and then fixed in 4% paraformaldehyde (PFA, "Sigma") for 4 hours, after that they were transferred for 12 hours to a 25% sucrose solution on phosphate buffered saline.

Results and discussion. Results indicate that the exogenous introduction of androgens into the body of experimental animals leads to hyperplasia of the thecal cells as a characteristic feature of PCOS.

The obtained data suggest that in terms of cold exposure, the secretion of endogenous androgens by the adrenals is activated, which leads to a slight hyperplasia of the thecal ovarian tissue cells.

Endometrium is a mucous membrane lining the uterine cavity, which reacts to cyclic changes in estrogen and progesterone in the menstrual cycle of the ovaries. The follicular (proliferative) phase of the endometrium is associated with the growth of the follicle in the ovary and the increased secretion of estrogens. In PCOS, in the absence of ovulation and regulation through progesterone secreted by the yellow body, the endometrium is constantly exposed to the mitogenic effects of estrogens, which leads to its proliferation.

Microscopic examination of uterine tissue in a group of rats with a PCOS model (Group 3) showed an increase in the height of the endometrial epithelium, the number of glands and the thickening of the uterine wall. In the group with PCOS simulation in terms of CCE, as in the group with CCE, these indicators were at the level of intact control. Visually, the histological pattern in the groups of rats with PCOS differed from the other groups and was characterized by an increase in the number of glands and with expansion of their lumens.

Conclusions. The introduction of DHEA to young rats during 25 days leads to the appearance of PCOS characteristics symptoms in the ovaries and uterus: thickening of the cells layer, decrease in the number of yellow bodies, the appearance of cysts, thickening of the uterine wall and endometrial hyperplasia. Stimulation of adaptive physiological reactions in terms of prolonged cold effects blocks the development of PCOS signs in rats with the administration of DHEA.

Keywords: morphometric characteristics, rat endometrium, polycystic ovary syndrome, cold exposure.

Стаття надійшла 26.02.2018 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs03.03.030

УДК 616.718.45-57.089.67

Макаров В. Б.¹, Морозенко Д. В.^{2,3}, Леонтьєва Ф. С.³

КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНА ОЦІНКА ДІЇ НА ОРГАНІЗМ ЩУРІВ БІОПОЛІМЕРУ НА ОСНОВІ ПОЛІЛАКТИДУ ПІСЛЯ ІМПЛАНТАЦІЇ У СТЕГНОВУ КІСТКУ

¹ДЗ «Спеціалізована багатопрофільна лікарня №1 МОЗ України», Дніпро, Україна

²Білоцерківський національний аграрний університет, Біла Церква, Україна

³ДУ «Інститут патології хребта та суглобів ім. проф. М.І. Ситенка НАМН України»,
Харків, Україна

vasylmakarov2010@gmail.com

У статті розглянуто питання клініко-лабораторної оцінки дії на організм щурів біополімеру на основі полілактиду після імплантації у стегову кістку. Як відомо, біополімери на основі полілактиду вважаються одними із найкращих завдяки їх гарній біосумісності та резорбційним характеристикам. Полімолочна кислота за хімічною структурою є аліфатичним полієфіром, який найчастіше використовується у біомедичній інженерії. Ця органічна сполука має низьку алергенність, низьку токсичність, високу біосумісність та передбачувану кінетику деградації, а також не має впливу на геном. Таким чином, можна вважати актуальним напрям досліджень токсичної дії на організм експериментальних тварин біополімеру на основі полілактиду після імплантації. При проведенні експерименту щурам проводили імплантацію штифтів з L-полімолочної кислоти у стегову кістку. Експеримент було проведено на 38 щурах-самцях, вік тварин – 4,5 місяці. На кожному терміні спостереження у щурів (n=7) відбирали кров для дослідження – на 15, 30, 90, 180 та 270 добу після імплантації. Контрольну групу тварин складали інтактні щури (n=3). Тваринам проводили загальний клінічний (еритроцити, гемоглобін, лейкоцити і лейкограму, ШОЕ) та біохімічний аналізи крові. В сироватці крові щурів досліджували активність АлАТ, АсАТ і ГГТП, глюкозу, загальний білок, сечовину, креатинін та загальний білірубін. В результаті дослідження гематологічних показників було встановлено відсутність змін еритроцитопоезу. Упродовж всього терміну спостереження лейкограма також не змінилась, що вказує на відсутність вже на 15 добу після імплантації системної запальної реакції організму на введення імплантатів. За результатами біохімічних досліджень сироватки крові було встановлено відсутність токсичної реакції з боку печінки та нирок на введення імплантатів: активність печінкових ферментів АлАТ і АсАТ, а також загального біліру-

біну на всіх термінах спостереження не відрізнялась від контрольної групи тварин. Нормальний вміст загального білка свідчить про відсутність загальної інтоксикації організму та деструкції тканин, а рівень глікемії вказував на відсутність стресової реакції організму щурів. Знижений вміст креатиніну в сироватці крові тварин на 15 добу спостереження свідчить про зниження локомоторної активності після оперативного втручання. Таким чином, динаміка гематологічних показників у щурів вказує на відсутність системної запальної реакції організму на введення імплантатів на основі полілактиду. Відсутність зростання активності печінкових ферментів (АлАТ і АсАТ), вмісту загального білірубину, сечовини та креатиніну свідчить про відсутність токсичного впливу імплантатів з полілактиду на функціональний стан печінки та нирок.

Ключові слова: щури, біополімери, полілактид, стегова кістка, імплантація, лейкограма, біохімічні маркери крові.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дослідження проводилося у рамках науково-дослідної роботи «Вивчити в експерименті біологічну реакцію кісткової, м'язової та сполучної тканин на біодеградуєчий полімер на основі полілактиду» згідно договору про науково-практичне співробітництво між ДУ «Інститут патології хребта та суглобів ім. проф. М. І. Ситенка НАМН України» (м. Харків) та Спеціалізованою багатопрофільною лікарнею № 1 МОЗ України (м. Дніпро) від 01.11.2016 р.

Вступ. Біодеградуєчі полімери на основі полілактиду сьогодні широко використовуються для виготовлення імплантатів [1]. Також відомо, що одним із критеріїв під час вибору імплантатів для ортопедичної хірургії є те, що імплантат не потребує видалення, тобто, повторного оперативного втручання [2, 3]. Біополімери на основі полілактиду

вважаються одними із найкращих завдяки їх гарній біосумісності та резорбційних характеристик. Полімолочна кислота за хімічною структурою є аліфатичним поліефіром, який найчастіше використовується у біомедичній інженерії. Ця органічна сполука має низьку алергенність, низьку токсичність, високу біосумісність та передбачувану кінетику деградації, а також не має впливу на геном [4, 5].

Таким чином, можна вважати актуальним напрям досліджень токсичної дії на організм експериментальних тварин біополімеру на основі полілактиду після імплантації.

Мета дослідження – провести клініко-лабораторну оцінку дії на організм щурів біополімеру на основі полілактиду після імплантації у стегнову кістку.

Об'єкт і методи дослідження. Експеримент проводився у 2017 році на базі відділу експериментального моделювання і трансплантології з експериментально-біологічною клінікою, біохімічні дослідження сироватки крові – на базі відділу лабораторної діагностики та імунології ДУ «Інститут патології хребта та суглобів ім. проф. М. І. Ситенка НАМН України». Утримання тварин та експерименти проводилися відповідно до положень «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментів та інших наукових цілей» (Страсбург, 2005), Закону України «Про захист тварин від жорстокого поводження» (2006, ст. 26), «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах», ухвалених П'ятим національним конгресом з біоетики (Київ, 2013).

Тваринам проводили імплантацію штифтів з L-полімолочної кислоти у стегнову кістку. Експеримент було проведено на 38 щурах-самцях, вік тварин – 4,5 місяці. На кожному терміні спостереження у щурів (n=7) відбирали кров для дослідження –

на 15, 30, 90, 180 та 270 добу після імплантації. Контрольну групу тварин складали інтактні щури (n=3). Тваринам проводили загальний клінічний (еритроцити, гемоглобін, лейкоцити і лейкограму) та біохімічний аналізи крові. В сироватці крові щурів досліджували активність АлАТ, АсАТ і ГГТП, глюкозу, загальний білок, сечовину, креатинін та загальний білірубін [6, 7].

Статистичний аналіз даних був здійснений за допомогою програмних пакетів Microsoft Excel XP та Statsoft Statistica 6.0. Порівняння груп тварин у динаміці проводилося за непараметричним критерієм Вілкоксона із визначенням медіани (Me) та процентилів [8].

Результати досліджень та їх обговорення. В результаті дослідження гематологічних показників було встановлено відсутність змін еритроцитопоезу. Упродовж всього терміну спостереження лейкограма також не змінилась, що вказує на відсутність вже на 15 добу після імплантації системної запальної реакції організму на введення імплантатів (табл. 1).

За результатами біохімічних досліджень сироватки крові було встановлено відсутність токсичної реакції з боку печінки та нирок на введення імплантатів: активність печінкових ферментів АлАТ і АсАТ, а також загального білірубину на всіх термінах спостереження не відрізнялась від контрольної групи тварин (табл. 2).

Нормальний вміст загального білка свідчить про відсутність загальної інтоксикації організму та деструкції тканин за місцем імплантації, а рівень глікемії вказував на відсутність стресової реакції організму щурів. Знижений вміст креатиніну в сироватці крові тварин на 15 добу спостереження свідчить про зниження локомоторної активності після оперативного втручання.

Таблиця 1 – Гематологічні показники у щурів після імплантації полілактиду (Me, 25% – 75%)

Доба після імплантації	Еритроцити, Т/л	Гемоглобін, г/л	Лейкоцити, Г/л	Лейкограма, у проц.				
				Еозинофіли	Паличкоядерні нейтрофіли	Сегментоядерні нейтрофіли	Лімфоцити	Моноцити
15	4,50 4,45 – 4,80	143,0 140,0 – 146,0	6,8 6,7 – 8,1	3,0 3,0 – 5,0	1,0 1,0 – 2,0	32,0 28,0 – 33,0	59,0 58,0 – 61,0	4,0 3,0 – 6,0
30	4,50 4,40 – 5,10	144,0 138,0 – 147,5	6,5 6,3 – 6,8	3,0 2,0 – 4,0	1,0 1,0 – 2,0	33,0 28,0 – 36,0	57,0 53,0 – 65,0	5,0 4,0 – 7,0
90	4,70 4,45 – 5,20	147,0 142,5 – 149,5	6,8 6,3 – 7,1	4,0 3,0 – 5,0	1,0 1,0 – 1,0	31,0 28,0 – 39,0	61,0 52,0 – 65,0	4,0 3,0 – 6,0
180	4,50 4,40 – 4,50	144,0 141,0 – 147,0	6,9 5,3 – 7,6	5,0 3,0 – 6,0	1,0 1,0 – 1,0	32,0 32,0 – 38,0	60,0 55,0 – 60,0	3,0 2,0 – 3,0
270	4,50 4,40 – 4,55	142,0 136,0 – 145,0	7,3 6,3 – 7,9	3,0 3,0 – 5,0	1,0 1,0 – 1,0	33,0 32,0 – 35,0	59,0 58,0 – 61,0	2,0 2,0 – 4,0
Контрольна група, n=3	4,50 4,50 – 4,75	142,0 140,0 – 146,0	7,6 6,9 – 7,7	3,0 3,0 – 4,0	1,0 1,0 – 1,0	32,0 32,0 – 33,0	60,0 59,0 – 61,0	4,0 4,0 – 4,0

Таблиця 2 – Біохімічні маркери сироватки крові щурів після імплантації полілактиду (Ме, 25% – 75%)

Доба після імплантації	Глюкоза, ммоль/л	Загальний білок, г/л	Сечовина, ммоль/л	Креатинін, мкмоль/л	АлАТ, U/L	АсАТ, U/L	Загальний білірубін, мкмоль/л
15	5,00 4,90 – 5,25	66,9 65,2 – 69,7	4,50 4,00 – 5,15	46,0 * 39,5 – 49,5	63,0 60,0 – 72,5	183,0 172,5 – 210,5	3,9 3,6 – 4,4
30	4,90 4,80 – 5,00	66,4 64,7 – 70,7	4,10 3,70 – 4,95	61,0 54,0 – 63,0	61,0 58,5 – 67,5	206,0 196,0 – 214,0	3,9 3,6 – 4,2
90	5,10 4,75 – 5,20	69,9 67,7 – 72,1	4,60 4,30 – 5,05	61,0 52,0 – 76,0	64,0 56,5 – 80,5	197,0 146,5 – 203,0	3,8 3,5 – 4,2
180	4,90 4,75 – 5,15	73,3 69,2 – 77,2	4,90 4,35 – 5,13	67,0 63,5 – 70,5	59,0 50,2 – 62,0	190,0 184,0 – 198,0	4,3 4,2 – 4,4
270	4,80 4,65 – 4,90	69,8 67,5 – 72,5	4,50 4,10 – 4,95	52,0 48,0 – 58,0	65,0 63,0 – 74,0	182,0 175,5 – 189,0	4,8 3,8 – 5,3
Контрольна група, n=3	5,20 5,00 – 5,30	70,2 67,6 – 70,3	4,00 3,85 – 4,40	59,0 54,0 – 60,5	66,0 66,0 – 76,5	197,0 190,0 – 200,5	4,2 3,9 – 4,5

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

Висновки

1. Динаміка гематологічних показників у щурів вказує на відсутність системної запальної реакції організму на введення імплантатів на основі полілактиду.
2. Відсутність зростання активності печінкових ферментів (АлАТ і АсАТ), вмісту загального білірубину, сечовини та креатиніну свідчить про відсут-

ність токсичного впливу імплантатів з полілактиду на функціональний стан печінки та нирок.

Перспективи подальших досліджень. Плануються подальші дослідження щодо застосування імплантатів на основі полілактиду в ортопедії та травматології для оперативного лікування хворих з патологією опорно-рухового апарату.

References

1. Rogovina SZ. Biorazlagaemye polimernye kompozitsii na osnove sinteticheskikh i prirodnykh polimerov razlichnykh klassov. *Vysokomolekulyarnye soedineniya*. 2016; 58 (1): 68–80. [Russian]
2. Isyar M, Yilmaz I, Nusran G, Guler O, Yalcin S, Mahirogullari M. Safety of bioabsorbable implants in vitro. *BMC Surg*. 2015 Dec 12; 15: 127. PMID: PMC4676853. doi: 10.1186/s12893-015-0111-4
3. Ebnesajjad S, Andrew W. *Handbook of Biopolymers and Biodegradable Plastics: Properties, Processing and Applications*. 2013. 462 p.
4. Goulart CO, Lopes FR, Monte ZO, Dantas SV Jr, Souto A, Oliveira JT, Almeida FM, et al. Evaluation of biodegradable polymer conduits--poly(L-lactic acid)--for guiding sciatic nerve regeneration in mice. *Methods*. 2016 Apr 15; 99: 28-36. PMID: 26361830. doi: 10.1016/j.ymeth.2015.09.008
5. Göelzer JG, Avelar RL, Dolzan AN, Becker OE, Haas OL Jr, de Oliveira LY, de Oliveira RB. Evaluation of tissue response and genotoxicity of poly(L/D-lactic acid) disks implanted in rat calvarium. *Histol Histopathol*. 2012 Dec; 27 (12): 1551-7. PMID: 23059886. doi: 10.14670/HH-27.1551
6. *Laboratorni metodi doslidzhen u biologiyi, tvarinnitvi ta veterinarniy meditsini: dovidnik*. Ed. By VV Vlizlo. Lviv: SPOLOM, 2012. 764 s. [Ukrainian]
7. Goryachkovskiy AM. *Klinicheskaya biokhimiya v laboratornoy diagnostike*. Odessa: Ekologiya, 2005. 616 s. [Russian]
8. Glants S. *Mediko-biologicheskaya statistika: Per s angl*. M: Praktika, 1998. 459 s. [Russian]

УДК 616.718.45-57.089.67

КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ОЦЕНКА ВОЗДЕЙСТВИЯ НА ОРГАНИЗМ КРЫС БИОПОЛИМЕРА НА ОСНОВЕ ПОЛИЛАКТИДА ПОСЛЕ ИМПЛАНТАЦИИ В БЕДРЕННУЮ КОСТЬ

Макаров В. Б., Морозенко Д. В., Леонтьева Ф. С.

Резюме. В статье рассмотрены вопросы клинко-лабораторной оценки воздействия на организм крыс биополимера на основе полилактида после имплантации в бедренную кость. Как известно, биополимеры на основе полилактида считаются одними из лучших, благодаря их хорошей биосовместимости и резорбционных характеристик. Полимолочная кислота по химической структуре является алифатическим полиэфиром, который чаще всего используется в биомедицинской инженерии. Эта органическое соединение имеет низкую аллергенность, низкую токсичность, высокую биосовместимость и предполагаемую кинетику деградации, а также не влияет на геном. Таким образом, можно считать актуальным направление исследований токсического действия на организм экспериментальных животных биополимера на основе полилактида после имплантации. При проведении эксперимента крысам проводили имплантацию

штифтов с L-полимолочной кислоты в бедренную кость. Эксперимент был проведен на 38 крысах-самцах, возраст животных – 4,5 месяца. На каждом сроке наблюдения у крыс ($n=7$) отбирали кровь для исследования – на 15, 30, 90, 180 и 270 сутки после имплантации. Контрольную группу животных составляли интактные крысы ($n=3$). Животным проводили общий клинический (эритроциты, гемоглобин, лейкоциты и лейкограму) и биохимический анализы крови. В сыворотке крови крыс исследовали активность АлАТ, АсАТ и ГГТП, глюкозу, общий белок, мочевины, креатинин и общий билирубин. В результате исследования гематологических показателей было установлено отсутствие изменений эритроцитопоеза. В течение всего срока наблюдения лейкограма также не изменилась, что указывает на отсутствие уже на 15 сутки после имплантации системной воспалительной реакции организма на введение имплантатов. По результатам биохимических исследований сыворотки крови было установлено отсутствие токсической реакции со стороны печени и почек на введение имплантатов: активность печеночных ферментов АлАТ и АсАТ, а также общего билирубина на всех сроках наблюдения не отличалась от контрольной группы животных. Нормальное содержание общего белка свидетельствует об отсутствии общей интоксикации организма и деструкции тканей, а уровень гликемии указывал на отсутствие стрессовой реакции организма у крыс. Пониженное содержание креатинина в сыворотке крови животных на 15 сутки наблюдения свидетельствует о снижении локомоторной активности после оперативного вмешательства. Таким образом, динамика гематологических показателей у крыс указывает на отсутствие системной воспалительной реакции организма на введение имплантатов на основе полилактида. Отсутствие возрастания активности печеночных ферментов (АлАТ и АсАТ), содержания общего билирубина, мочевины и креатинина свидетельствует об отсутствии токсического воздействия имплантатов из полилактида на функциональное состояние печени и почек.

Ключевые слова: крысы, биополимеры, полилактид, бедренная кость, имплантация, лейкограма, биохимические маркеры крови.

UDC 616.718.45-57.089.67

Clinical and Laboratory Assessment of the Effect on the Body of Rats of Biopolymer Based on Polylactide after Implantation in the Femur

Makarov V. B., Morozenko D. V., Leontieva F. S.

Abstract. The article deals with the clinical and laboratory assessment of the effect on the body of rats of biopolymer based on polylactide after implantation in the femur. As is known, biopolymers based on polylactide are considered among the best due to their good biocompatibility and resorption characteristics. Polylactic acid by chemical structure is aliphatic polyester, which is most often used in biomedical engineering. This organic compound has a low allergenicity, low toxicity, high biocompatibility and the expected kinetics of degradation, and also does not affect the genome. Thus, the direction of studies of the toxic effect on the organism of experimental animal biopolymer based on polylactide after implantation can be considered relevant.

The purpose of the study was to conduct clinical and laboratory evaluation of the effect of the biopolymer based on polylactide on the body of rats after implantation in the femur.

Material and methods. During the experiment, rats were implanted with pins from L-polylactic acid to the femur. The experiment was carried out on 38 male rats, the animals' age was 4.5 months. At each observation period, rats ($n=7$) were sampled for 15, 30, 90, 180 and 270 days after implantation. The control group of animals was comprised of intact rats ($n = 3$). The animals underwent general clinical (red blood cells, hemoglobin, leukocytes and leukogram) and biochemical blood tests. In the blood serum of rats, the activity of AlAT, AsAT and GGT, glucose, total protein, urea, creatinine and total bilirubin was investigated. After studying the hematological parameters, we established the absence of changes in erythrocytopoiesis.

Results and discussion. During the whole period of observation, the leukogram also did not change, which indicates the absence of the systemic inflammatory reaction of the body to implantation already on the 15th day after implantation. According to the results of biochemical studies of blood serum, there was no evidence of a toxic reaction from the liver and kidneys to implantation: the activity of liver enzymes AlAT and AsAT, as well as total bilirubin at all times of observation did not differ from the control group of animals. The normal content of total protein indicates the absence of general intoxication of the body and destruction of tissues, and the level of glycaemia indicated the absence of a stressful reaction in rats' organisms. Reduced creatinine content in the blood serum of animals on the 15th day of observation indicates a decrease in locomotor activity after surgery.

Conclusions. Thus, the dynamics of hematological indicators in rats indicated the absence of the body systemic inflammatory response to the introduction of implants based on polylactide. The absence of increased activity of hepatic enzymes (AlAT and AsAT), the content of total bilirubin, urea and creatinine indicated the absence of toxic effects of polylactide implants on the functional state of the liver and kidneys.

Keywords: rats, biopolymers, polylactide, femur, implantation, leukogram, biochemical markers of blood.

Стаття надійшла 25.02.2018 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs03.03.034

УДК 611.84: 617.75 – 053.67

Мірошниченко О. О.

КЕФАЛОМЕТРИЧНІ ВІДМІННОСТІ МІЖ ЗДОРОВИМИ ТА ОСОБАМИ 17–20 РІЧНОГО ВІКУ З ФУНКЦІОНАЛЬНИМИ ПОРУШЕННЯМИ ГОСТРОТИ ЗОРУ

Харківський національний медичний університет МОЗ України

iskander1973.07@gmail.com

У дослідженні задіяні 107 осіб молодого віку (32 чоловічої та 75 жіночої статі), розподілених на дві групи: перша – 57 осіб з нормальними показниками зору, друга – 50 осіб з функціональними розладами (порушеннями рефракції). На основі отриманих у дослідженні кефалометричних параметрів у здорових та осіб з функціональними порушеннями гостроти зору (ФПГЗ) в віці 17–20 років визначені дефінітивні (для здорових) та інформативні морфологічні індикатори стосовно оцінки ризику формування порушеної гостроти зору. Вперше доведено, що для кожної вікової групи значимість кефалометричних параметрів відносно формування функціональних розладів гостроти зору різниться; визначені найбільш значимі кефалометричні параметри для кожної вікової групи (у межах 17–20 років), чим враховуються особливості онтогенетичного розвитку в ці періоди.

Ключові слова: анатомія, кефалометрія, очне яблуко.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота виконана згідно тематичного плану наукових досліджень кафедри анатомії людини ХНМУ «Морфологічні особливості органів і систем тіла людини на етапах онтогенезу», № держ. реєстрації 0114U004149.

Вступ. Хоча наукових досліджень, присвячених окремим анатомо-оптичним структурам ока в нормі та при порушеннях зору порівняно багато, однак, наведені в них дані є досить суперечливими. В процесі вивчення кореляцій між елементами оптичного апарату очей з різними видами рефракції, розпочатого Є. Ж. Троном (1929) [3, 11] та активно продовженого після винайдення ехолокації, виявлено, наприклад, що анатомічною основою короткозорості, яка прогресує, є збільшення передньо-задньої осі (ПЗВ) очного яблука за рахунок розтягнення корнеосклеральної капсули: спочатку – в ораекваторіальних відділах, а згодом – у задньому сегменті ока [2, 10]. Пізніше була показана суттєва роль у виникненні цього порушення посла-

блення функції акомодативного апарату у поєднанні з перенапруженням конвергенції. Дія цих факторів призводить до каудального зміщення циліарного тіла та збільшення ширини кута передньої камери, що супроводжується порушенням місцевого кровообігу та підвищенням внутрішньоочного тиску [9, 10, 12, 16]. 6 роцігчних видань жанагогана зоруно проводити вимірювання чрепівіжної косоокостічними, орбіти одом - Значна розповсюдженість порушень гостроти зору, зокрема, міопії серед людської популяції у всьому світі [1, 13, 15] зумовлює різнопланові дослідження цієї проблеми, зокрема із залученням сучасних засобів медичної візуалізації та морфометрії. Прикметою останніх двох десятиліть можна вважати дослідження аномалій зору з позиції конституціональних особливостей і соматотипу [6, 8], але роботи з кефалокраніометричного аналізу морфофункціональних параметрів ока майже відсутні, незважаючи на те, що даний аспект проблеми має досить давню історію. В середині XIX ст. Manuhandt серед італійської популяції у людей з доліхокефалією та характерними краніо-фаціальними особливостями (опуклість лоба, виступаючий ніс, більша за середню міжочномкова відстань) спостерігав розповсюджену короткозорість. Він зробив висновок, що в доліхокефалічних черепах, у порівнянні з брахі- та мезокефалічними, орбіти розташовані таким чином, що верхівки їх збігаються, внаслідок чого очниці «дивляться» у різні боки. А оскільки умовою чіткого зору при короткозорості є постійна необхідність тримати предмет близько до очей, це викликає перевантаження конвергентно-акомодативного механізму. Останнє, в свою чергу, сприяє превалюванню латерального прямого м'яза над внутрішнім, що, в кінцевому випадку, призводить до розвитку розбіжної косоокості. Окрім цього, виникає порушення місцевого внутрішньоочного кровообігу, про значення якого було вказано вище. В Росії головні положення гіпотези Manuhandt'a були підтверджені Е. Б. Еше, результати дослідження якого піддавав аналізу й опублікував у 1876 р. О. М. Маклаков [7]. Йому належить

маловідома, але цікава думка про те, що «...було б, звісно, у високому ступені бажано проводити вимірювання черепів поряд із визначенням стану органа зору... Детальне вивчення зв'язку між будовою черепа й органа зору може здобути дані для попередження важливих розладів в очі...». У ХХ ст. подібні клініко-анатомо-антропологічні співставлення проводились у Норвегії [14], Китаї, Південній Кореї. В Україні це питання дотепер не висвітлене, чим, власне, й було продиктовано мету даного дослідження.

Мета дослідження: вивчити кефалометричні відмінності між здоровими людьми та особами з функціональними порушеннями гостроти зору у віці 17-20 років.

Матеріал і методи дослідження. У дослідженні взяли участь 107 практично здорових волонтерів обох статей (32 юнаки та 75 дівчат) європеоїдної раси, української етнотериторіальної групи віком 17–20 років, студентів Харківського національного медичного університету. Обстежуваних було розподілено на 2 групи: першу склали 57 осіб з нормальними показниками зору, другу – 50 осіб з розладами рефракції. Для вирішення поставлених задач використовували наступні методи: ультразвукове дослідження очних яблук – офтальмоєхобіометрію (визначення лінійних параметрів ока) та кератопахіметрію (визначення товщини рогівки); автокераторефрактометрію (встановлення заломлюючої здатності рогівки); безконтактну комп'ютерну офтальмотонометрію (визначення рівня внутрішньоочного тиску); антропометрію голови за єдиною (класичною) програмою (Martin R., 1957; Алексєєв В., Дебец Г., 1964, Вовк Ю., 2010) та за методами окулофаціальної та нестандартної кефалометрії, зокрема, запропонованою нами модифікацією «віяльної» методики Дубовик – Гайворонського; комп'ютерний статистичний аналіз в рамках пакету STATISTICA; емпірико-математичний прорахунок деяких параметрів ока й офтальмологічних індексів.

Дослідження виконані з дотриманням основних положень «Правил етичних принципів проведення наукових медичних досліджень за участю людини», затверджених Гельсінською декларацією (1964–2013 рр.), ІСН GCP (1996 р.), Директиви ЄЕС № 609 (від 24.11.1986 р.), наказів МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р., № 944 від 14.12.2009 р., № 616 від 03.08.2012 р. Кожен волонтер підписував інформовану згоду на участь у дослідженні.

Результати дослідження та їх обговорення. Серед 17-річних осіб значимими (на рівні не менше $p < 0,05$) кефалометричними особливостями, інформативними стосовно формування порушень гостроти зору є (табл. 1): менша морфологічна висота лица (МВЛ; здорові – $120,8 \pm 2,5$ мм, з ФПГЗ –

Таблиця 1 – Кефалометричні відмінності (при $p < 0,05$) 17-річних осіб: здорових та з функціональними порушеннями гостроти зору

Кефалометричні ознаки		Перша група	Друга група
назва	скорочення		
морфологічна висота лица	МВЛ	$120,8 \pm 2,5$	$115,9 \pm 1,5$
фізіономічна висота лица	ФВЛ	$178,9 \pm 3,1$	$171,9 \pm 2,7$
висота носа	ВН	$57,7 \pm 1,2$	$54,9 \pm 0,9$
д-ція субспінале-фронтотемпорале	ДССФТ	$94,8 \pm 1,9$	$90,1 \pm 1,2$
дистанція трагіон-субспінале	ДТСС	$114,4 \pm 1,2$	$111,8 \pm 1,0$
дистанція трагіон-селіон	ДТС	$113,7 \pm 1,6$	$110,4 \pm 1,1$
носовий індекс	НІ	$55,0 \pm 0,8$	$60,0 \pm 1,5$

$115,9 \pm 1,5$ мм, $p < 0,05$), менша фізіономічна висота лица (ФВЛ; здорові – $178,9 \pm 3,1$ мм, з ФПГЗ – $171,9 \pm 2,7$ мм, $p < 0,05$) при зменшенні висоти носа (ВН; здорові – $57,7 \pm 1,2$ мм, з ФПГЗ – $54,9 \pm 0,9$ мм, $p < 0,05$), дистанції трагіон-субспінале (ДТСС; здорові – $94,8 \pm 1,9$ мм, з ФПГЗ – $90,1 \pm 1,2$ мм, $p < 0,05$), дистанції трагіон-субспінале (ДТСС; здорові – $113,7 \pm 1,6$ мм, з ФПГЗ – $110,4 \pm 1,1$ мм, $p < 0,05$) та дистанції трагіон-селіон (ДТС; здорові – $114,4 \pm 1,2$ мм, з ФПГЗ – $111,8 \pm 1,0$ мм, $p < 0,05$) та, відповідно, зменшення носового індексу (НІ; здорові – $55,0 \pm 0,8$ од., з ФПГЗ – $60,5 \pm 1,5$ од., $p < 0,01$).

Серед 18-річних осіб значимими (на рівні не менше $p < 0,05$) кефалометричними особливостями, інформативними стосовно формування порушень гостроти зору є (табл. 2): менший повздовжній діаметр голови (ПДДГ; здорові – $184,1 \pm 1,8$ мм, з ФПГЗ – $178,2 \pm 1,4$ мм, $p < 0,05$), менша висота перенісся (ВП; здорові – $17,9 \pm 0,5$ мм, з ФПГЗ – $16,4 \pm 0,6$ мм, $p < 0,05$), менша ширина перенісся (ШП; здорові – $17,2 \pm 0,6$ мм, з ФПГЗ – $15,5 \pm 0,8$ мм, $p < 0,05$) та ширина носа (ШН; здорові – $32,6 \pm 0,6$ мм, з ФПГЗ – $30,6 \pm 0,8$ мм, $p < 0,05$), менша дистанція

Таблиця 2 – Кефалометричні відмінності (при $p < 0,05$) 18-річних осіб: здорових та з функціональними порушеннями гостроти зору

Кефалометричні ознаки		Перша група	Друга група
назва	скорочення		
повздовжній діаметр голови	ПДДГ	$184,1 \pm 1,8$	$178,2 \pm 1,4$
висота перенісся	ВП	$17,9 \pm 0,5$	$16,4 \pm 0,6$
ширина перенісся	ШП	$17,2 \pm 0,6$	$15,5 \pm 0,8$
ширина носа	ШН	$32,6 \pm 0,6$	$30,6 \pm 0,8$
дистанція трагіон-селіон	ДТС	$115,2 \pm 1,1$	$111,8 \pm 1,2$
головний індекс	ГІ	$79,7 \pm 0,8$	$82,4 \pm 0,9$

трагіон-селіон (ДТС; здорові – 115,2±1,1 мм, з ФПГЗ – 111,8±1,2 мм, $p<0,05$) та збільшення головного індексу (ГІ; здорові – 79,7±0,8 од., з ФПГЗ – 82,4±0,9 од., $p<0,01$).

Серед 19-річних осіб значимими (на рівні не менше $p<0,05$) кефалометричними особливостями, інформативними стосовно формування порушень гостроти зору є (табл. 3): зростання мінімальної ширини лоба (МШЛ; здорові – 114,1±3,0 мм, з ФПГЗ – 120,8±2,3 мм, $p<0,05$), збільшення висоти перенісся (ВП; здорові – 16,0±0,8 мм, з ФПГЗ – 18,2±1,0 мм, $p<0,05$), збільшення зовнішньої (ЗІКД; здорові – 80,0±1,2 мм, з ФПГЗ – 84,3±1,8 мм, $p<0,05$) та внутрішньої інтеркантальних дистанцій (ВІКД; здорові – 24,5±0,9 мм, з ФПГЗ – 28,1±1,3 мм, $p<0,05$), збільшення дистанції селіон-фронтотемпоралє (ДСФТ; здорові – 53,7±1,6 мм, з ФПГЗ – 57,7±1,5 мм, $p<0,05$) та дистанції трагіон-селіон (ДТС; здорові – 109,9±1,2 мм, з ФПГЗ – 113,8±1,7 мм, $p<0,01$), а також достовірно більший лицевий індекс (ЛІ; здорові – 86,4±2,2 од., з ФПГЗ – 90,3±1,6 од., $p<0,01$).

Таблиця 3 – Кефалометричні відмінності 19-річних осіб: здорових та з функціональними порушеннями гостроти зору

Кефалометричні ознаки		Перша група	Друга група
назва	скорочення		
мінімальна ширина лоба	МШЛ	114,1±3,0	120,8±2,3
висота перенісся	ВП	16,0±0,8	18,2±1,0
зовнішня інтеркантальна дистанція	ЗІКД	80,0±1,2	84,3±1,8
внутрішня інтеркантальна дистанція	ВІКД	24,5±0,9	28,1±1,3
дистанція селіон-фронтотемпоралє	ДСФТ	53,7±1,6	57,7±1,5
дистанція трагіон-селіон	ДТС	109,9±1,2	113,8±1,7
лицевий індекс (індекс Гарсона)	ЛІ	86,4±2,2	90,3±1,6

Серед 20-річних осіб значимими (на рівні не менше $p<0,05$) кефалометричними особливостями, інформативними стосовно формування порушень гостроти зору є (табл. 4): збільшений поперечний діаметр голови (ПДГ; здорові – 141,5±1,8 мм, з ФПГЗ – 148,6±1,4 мм, $p<0,05$) та максимальний обхват голови (МОГ; здорові – 527,3±5,6 мм, з ФПГЗ – 544,6±7,4 мм, $p<0,05$), збільшення фізіономічної висоти лица (ФВЛ; здорові – 168,9±3,3 мм, з ФПГЗ – 176,4±2,9 мм, $p<0,05$) та збільшення мінімальної ширини лоба (МШЛ; здорові – 87,6±2,3 мм, з ФПГЗ – 96,0±2,7 мм, $p<0,05$), зростання внутрішньої інтеркантальної дистанції (ВІКД; здорові –

Таблиця 4 – Кефалометричні відмінності 20-річних осіб: здорових та з функціональними порушеннями гостроти зору

Кефалометричні ознаки		Перша група	Друга група
назва	скорочення		
поперечний діаметр голови	ПДГ	141,5±1,8	148,6±1,4
максимальний обхват голови	МОГ	527,3±5,6	544,6±7,4
фізіономічна висота лица	ФВЛ	168,9±3,3	176,4±2,9
мінімальна ширина лоба	МШЛ	87,6±2,3	96,0±2,7
внутрішня інтеркантальна д-ція	ВІКД	25,5±0,9	28,5±1,0
дистанція трагіон-селіон	ДТС	110,2±2,1	113,5±1,9
дистанція трагіон-субспінале	ДТСС	108,4±2,0	113,1±1,9
лобово-нижньощелепний індекс	ЛНЩІ	89,2±2,4	95,4±2,3

25,5±0,9 мм, з ФПГЗ – 28,5±1,0 мм, $p<0,05$), а також дистанції трагіон-селіон (ДТС; здорові – 110,2±2,1 мм, з ФПГЗ – 113,5±1,9 мм, $p<0,05$), дистанція трагіон-субспінале (ДТСС; здорові – 108,4±2,0 мм, з ФПГЗ – 113,1±1,9 мм, $p<0,01$), більші значення лобово-нижньощелепного індексу (ЛНЩІ; здорові – 89,2±2,4 од., з ФПГЗ – 95,4±2,3 од., $p<0,01$).

Таким чином, для кожної вікової групи значимість кефалометричних параметрів відносно формування функціональних розладів гостроти зору різниться, що відповідає раніше існувавшим уявленням стосовно індивідуальної анатомічної мінливості довжини ПЗВ. Мінливість кефалометричних показників, як відомо, може бути морфологічною передумовою формування клінічної рефракції, що за рахунок компенсаторно-приспосувальних реакцій призводить до зменшення загальної рефракційної здатності ока [4]. Окрім того, отримані дані щодо взаємозв'язку між окремими кефалометричними показниками і товщиною рогівки, а зменшення останнього параметру, на думку деяких авторів, є успадкованою детермінантою міопічного рефрактогенезу [2,10]. Водночас, виявлена багатьма дослідниками негативна кореляція між рефракційною здатністю ока та довжиною ПЗВ вказує на домінуючу роль аксіального, а не оптичного, компонента у формуванні міопічної рефракції [3, 11, 12, 16]. Доречно зазначити, що на етапах онтогенезу, процес видовження фіброзної капсули очних яблук також може бути пов'язаний з окремими кефалометричними параметрами [5, 9].

Висновки

1. На основі отриманих у дослідженні кефалометричних параметрів у здорових та осіб з функціональними розладами гостроти зору в віці 17–20 років встановлені дефінітивні (для здорових) та інформативні морфологічні індикатори стосовно оцінки ризику формування порушеної гостроти зору.
2. Вперше доведено, що для кожної вікової групи значимість кефалометричних параметрів відносно формування функціональних розладів гостроти зору різниться; визначені найбільш значимі

кефалометричні параметри для кожної вікової групи (у межах 17–20 років), чим враховуються особливості онтогенетичного розвитку в ці періоди.

3. Визначені кефалометричні параметри слід використовувати у системі скринінг-оцінки ризику та ранньої діагностики функціональних порушень гостроти зору.

Перспективи подальших досліджень пов'язані з вивченням морфологічних параметрів очних яблук у осіб з різними кефалотипами та кореляційних взаємозв'язків між ними.

References

1. Avetisov ES. *Oftalmologiya. Natsionalnoe rukovodstvo*. M: GEOTAR-media, 2008. 1017 s. [Russian]
2. Ananin VF. Teoreticheskie osnovy refraktogeneza. *Oftalmologicheskij zhurnal*. 1990; 1: 42-6. [Russian]
3. Dashevskiy AI. O korrelyatsiyakh osnovnykh elementov anatomo-opticheskoy sistemy glaz. *Oftalmologicheskij zhurnal*. 1983; 4: 209-13. [Russian]
4. Skorodinskaya VV, Chernykh SS, Vyazovskiy NA, i dr. Zavisimost mezhdu velichinoy refraktsii i nekotorymi anatomo-fiziologicheskimi osobennostyami organa zreniya u blizorukikh. *Aktualnye voprosy oftalmologii: Sb nauch tr Kiev med in-ta*. Kiev, 1970. s. 107-8. [Russian]
5. Ivanov DF. Rost glaza i protsess formirovaniya refraktsii. Vozrastnye osobennosti organa zreniya v norme i pri patologii: Tr 2-go MOLGMI im NI Pirogova. Ed EI Kovalevskiy. M, 1971; III: 40-2. [Russian]
6. Lantukh VV, Filatova OM, Pytel NO. O svyazi miopii s nekotorymi pokazatelyami fizicheskogo sostoyaniya organizma cheloveka. *Aktualnye voprosy oftalmologii*. Kemerovo, 2003. s. 131-2. [Russian]
7. Maklakov AN. Otnosheniya mezhdu formoyu cherepa i rasstroystvami zreniya. *Izv Ob-va lyub estest, antrop i etn*. M, 1876; XX: 62-7. [Russian]
8. Pytel NO, Filatov OM. Organ zreniya i konstitutsiya cheloveka. *Aktualnye problemy klinicheskoy oftalmologii*. Chelyabinsk, 1999. s. 310-3. [Russian]
9. Rykov SA. *Glaz kak sistema. Struktura. Funktsiya. Vzaimosvyaz*. Kiev: Medekol, 2000. 183 s. [Russian]
10. Sergienko NM, Kondratenko YuN. Patogeneticheskie faktory miopizatsii chelovecheskogo glaza. *Patogenez blizorukosti, profilaktika ee progressirovaniya i oslozhneniy: Mater mezhdunar simp, 6-8 dek 1990. M, 1990. s. 53-6. [Russian]*
11. Tron EZh. *Izmenchivost elementov opticheskogo apparata glaza i eyo znachenie dlya kliniki*. L, 1947. 270 s. [Russian]
12. Hosny M, Alio JL, Claramonte P. Relationship between anterior chamber depth, refractive state, corneal diameter, and axial length. *J Refract Surg*. 2000; 16: 336–40.
13. Kanski JJ, Bowling B. *Clinical Ophthalmology: A Systematic Approach*. 7th Edition. Elsevier Health Sciences, 2011. 920 p.
14. Larsen JS. Axial length of the emmetropic eye and its relation to the head size. *Acta Ophthalmol*. 1979; 57: 76–80. <https://doi.org/10.1111/j.1755-3768.1979.tb06662.x>
15. Robert N, Kleisfein LA, Sandral H, Soonsi K, Lee RJ, Friedman NE, Manny RE, et al. Refractive error and ethnicity in children. *Arch Ophthalmol*. 2003; 121: 1141–7.
16. Sang Hoon Park, Ki Ho Park, Joon Mo Kim. Relation between Axial Length and Ocular Parameters. *Ophthalmologica*. 2010; 224: 188-93. <https://doi.org/10.1159/000252982>

УДК 611.84: 616 – 073.432.19 – 053.67

КЕФАЛОМЕТРИЧЕСКИЕ ОТЛИЧИЯ ЗДОРОВЫХ И 17–20 ЛЕТНИХ ЛИЦ С ФУНКЦИОНАЛЬНЫМИ НАРУШЕНИЯМИ ОСТРОТЫ ЗРЕНИЯ

Мирошниченко А. А.

Резюме. Исследовано 107 лиц в возрасте 17-20 лет (32 мужчин и 75 женщин), распределённых на две группы: первая – 57 лиц с нормальными показателями остроты зрения, вторая – 50 лиц с функциональными расстройствами (нарушениями рефракции). На основе полученных данных относительно кефалометрических параметров здоровых и лиц с функциональными расстройствами остроты зрения в возрасте 17-20 лет установлены дефинитивные определители (для здоровых) и информативные морфологические индикаторы для оценки риска формирования нарушений остроты зрения. Впервые доказано, что для каждой из возрастных групп значимость кефалометрических параметров относительно формирования

функциональных нарушений остроты зрения – различия; определены наиболее значимые кефалометрические параметры для каждой возрастной группы (в возрастном интервале 17-20 лет), чем учитываются особенности онтогенетического развития в эти периоды.

Ключевые слова: анатомия, кефалометрия, глазное яблоко.

UDC 611.84: 616 – 073.432.19 – 053.67

Cephalometric Differences between Healthy People and People with Functional Impairment of Visual Acuity at the Age of 17–20

Miroshnychenko O. O.

Abstract. The prevalence of visual acuity disorders in the human population worldwide causes a variety of studies of this problem, including the use of modern means of medical imaging and morphometry. An indication of the anomalies of sight from the point of view of constitutional features and somatotype can be considered as a sign of the last two decades, but the work on cephalometric analysis of morphofunctional parameters of the eye is almost absent, despite the fact that this aspect of the problem has a fairly long history.

The purpose of the research is to study the cephalometric differences between healthy people and people with functional impairment of visual acuity at the age of 17-20.

Materials and methods. 107 persons aged 17-20 (32 men and 75 women) were divided into two groups: the first one comprised 57 people with normal visual acuity, and the second included 50 people with functional disorders (refraction violation). Based on the obtained data of 17-20 years old healthy people's cephalometric parameters and those with functional vision we have determined definitive indexes (for healthy) and informative morphological indicators to assess the risk of visual disturbances.

Results and discussion. Among the 17 year-olds, there were significant (at a level not less than $p < 0,05$) cephalometric features that are informative in relation to the formation of visual acuity disorders. They are: lower morphological height of the face, lower physiognomic height of the face, distances trignon-subspinale, trignon-subspinale distances and trignon-sellion distances and, respectively, reduction of the nasal index.

A smaller longitudinal head diameter, smaller noseband height, smaller nose width, lower trignon-sellion distance were identified among the 18 year olds together with the main index increase.

Among the 19 year-olds, we identified the following cephalometric features: growth of the minimum forehead width, increase in its height, increase of the external and internal inter-channel distances, increase the distance of the sellion-front temporal and trignon-sellion distances, as well as a significantly larger facial index.

Among the 20 year-olds, the cephalometric features that were as follows: increased head cross-diameter and its maximal girth, increase in the face physiognomic height and an increased maximum forehead width, an increase in the internal inter- distances, as well as distances trignon-sellion, trignon-subarea distance, and larger values of the fronto-mandibular index.

Conclusions. The research proved that there is a difference between cephalometric parameters for each age group in relation to forming their functional disorders of visual acuity. The study helped determine the most significant cephalometric parameters for each age group (from 17 to 20), taking into account the individual peculiarities of ontogenetic development. The determined cephalometric parameters should be used in the system of screening-risk assessment and early diagnosis of functional visual impairment.

Prospects for further research are related to the study of morphological parameters of eyeballs in people with different cephalotypes and correlation interactions between them.

Keywords: anatomy, cephalometry, eyeball.

Стаття надійшла 13.02.2018 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs03.03.039

УДК 611-013.85:618.39

Попович А. І.

ІМУНОГІСТОХІМІЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ПЛАЦЕНТАРНОГО ЛАКТОГЕНУ ТА ПЛАЦЕНТАРНОЇ ЛУЖНОЇ ФОСФАТАЗИ У ТРОФОБЛАСТІ ХОРІАЛЬНИХ ВОРСИНОК ПРИ КАЛЬЦИНОЗІ ПЛАЦЕНТИ У ЖІНОК ІЗ ЗАЛІЗОДЕФІЦИТНОЮ АНЕМІЄЮ ВАГІТНИХ

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

andriy_popovych@bsmu.edu.ua

Дане дослідження ґрунтується на робочій гіпотезі про те, що специфічні білки вагітності – плацентарний лактоген та плацентарна лужна фосфатаза відіграють важливу роль у процесах патологічної біомінералізації, зокрема, в розвитку кальцинозу плаценти. Встановили кількісні параметри імуногістохімічного забарвлення на плацентарний лактоген та плацентарну лужну фосфатазу в трофобласті плацент з кальцинозом у жінок із залізодефіцитною анемією вагітних у порівнянні зі спостереженнями вагітності без анемії та з фізіологічною вагітністю з урахуванням особливостей вертикального гетероморфізму плаценти. Оптична густина імуногістохімічного забарвлення на плацентарний лактоген та плацентарну лужну фосфатазу в трофобласті плацент при кальцинозах у середньому є нижчою, ніж при фізіологічній вагітності. У всіх плацентах відмічається вертикальний гетероморфізм інтенсивності забарвлення на плацентарний лактоген та плацентарну лужну фосфатазу в трофобласті, який проявляє себе збільшенням інтенсивності забарвлення в напрямку від хоріальної пластинки до базальної пластинки. Кальциноз плаценти при залізодефіцитній анемії вагітних у порівнянні зі спостереженнями без анемії характеризується меншими середніми значеннями оптичної густини забарвлення на плацентарний лактоген та плацентарну лужну фосфатазу в трофобласті в зонах під базальною пластинкою та проміжній зоні, на відміну від зони під хоріальною пластинкою.

Ключові слова: кальциноз плаценти, залізодефіцитна анемія вагітних, плацентарний лактоген, плацентарна лужна фосфатаза.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Наукова робота проведена у рамках НДР «Морфологічні аспекти патології плаценти при залізодефіцитній анемії вагітних», № державної реєстрації 01140004125.

Вступ. Дане дослідження ґрунтується на робочій гіпотезі про те, що специфічні білки вагітності – плацентарний лактоген, як гормон, який регулює обмін білків та кальцію, а також плацентарна лужна фосфатаза, яка регулює процеси дефосфорилювання, отже, і обмін кальцію, відіграють важливу роль у процесах патологічної біомінералізації, зокрема, в розвитку кальцинозу плаценти [4]. Оскільки, кальциноз плаценти часто реєструють при залізодефіцитній анемії вагітних (ЗДАВ) [8, 9], висувається припущення про те, що обмін кальцію та заліза тісно взаємопов'язані, і цей зв'язок зростає під час вагітності, оскільки у вагітних виникає різного рівня дефіцит заліза та кальцію, причому цей дефіцит, коли він має клінічні прояви, торкається широкого спектру метаболічних розладів, у т.ч. обміну білків. Плацентарний лактоген та плацентарна лужна фосфатаза в нормі імуногістохімічно виявляються в трофобласті плаценти [1, 2, 4, 7], причому найбільша інтенсивність забарвлення відмічається для синцитіотрофобласта хоріальних ворсинок плаценти та інвазивного трофобласта матково-плацентарної ділянки [1, 2]. Кальциноз плаценти розвивається як в структурах хоріального дерева так і в структурах матково-плацентарної ділянки [4, 7]. Цікавим фактом є те, що у відношенні до розташування депозитів кальцію виявляють так званий вертикальний гетероморфізм – відкладання депозитів зростає у напрямку від хоріальної пластинки до базальної пластинки [4, 7]. Таким чином, варто вважати за доцільним вивчити кількісні параметри імуногістохімічного забарвлення на плацентарний лактоген та плацентарну лужну фосфатазу в аспекті особливостей вертикального гетероморфізму плаценти.

Мета дослідження. Встановити кількісні параметри імуногістохімічного забарвлення на плацентарний лактоген та плацентарну лужну фосфатазу в трофобласті плацент з кальцинозом у жінок із залізодефіцитною анемією вагітних у порівнянні зі

спостереженнями вагітності без анемії та з фізіологічною вагітністю з урахуванням особливостей вертикального гетероморфізму плаценти.

Матеріали і методи дослідження. Досліджено 164 плаценти з кальцинозом, при цьому діагноз ЗДАВ виставлено у 84 вагітних, решта спостережень кальцинозу плаценти була без анемії – 80. Окрім того, досліджено 30 плацент фізіологічної вагітності. Кальцієву природу депозитів доводили по серійним зрізам на основі гістохімічної методики на кальцій з алізариновим червоним.

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.

Шматочки плаценти фіксували 24 години в нейтральному забуференому за Ліллі 10% розчині формаліну, після наступного зневоднювання у висхідній батареї спиртів та заливкою в парафін при 58° С. Гістологічні зрізи 5 мкм завтовшки використовували для постановки імуногістохімічної методики із застосуванням первинних антитіл проти специфічних плацентарних білків – плацентарного лактогену та плацентарної лужної фосфатази (Dako). Візуалізацію первинних антитіл проводили полімерною системою Dako із барвником діамінобензидином. Величину оптичної густини імуногістохімічного специфічного забарвлення вимірювали у відносних одиницях оптичної густини (в.од.опт.густ.) методом зондової комп'ютерної мікроденситометрії (в діапазоні від 0 – відсутність забарвлення, тобто абсолютна прозорість; до 1 – максимальне забарвлення, тобто абсолютна непрозорість) за допомогою комп'ютерної програми ImageJ (версія 1.48v, вільна ліцензія, W. Rasband, National Institute of Health, USA, 2015) [5], шляхом логарифмічного перетворення середньої величини яскравості в кожному «зонді» у відносні одиниці оптичної густини. Для встановлення вертикального гетероморфізму в плацентах, поперечні зрізи плаценти розділяли на три зони: зона А (ворсинки під хоріальною пластинкою), зона В (ворсинки проміжної зони), та зона С (ворсинки під базальною пластинкою).

Для кожного показника у групах дослідження вираховували середню арифметичну та її похибку, порівняння між групами дослідження здійснювали за допомогою двобічного непарного критерію Стьюдента в середовищі комп'ютерної програми PAST 3.17 (вільна ліцензія) [6]. Для обґрунтування використання параметричних методів статистики попередньо виконували перевірку на нормальність розподілу величин у вибірках методом Shapiro-Wilks за допомогою вищевказаної комп'ютерної

програми. Статистично значущими вважали розбіжності між групами дослідження на рівні $p \leq 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення.

Імуногістохімічне дослідження вивчених плацент показало, що позитивне забарвлення на плацентарний лактоген носило дрібногранулярний характер у всіх спостереженнях і локалізувалося переважно у синцитіотрофобласті хоріальних ворсинок плаценти. Інша локалізація – інвазивний трофобласт базальної пластинки (як фрагмента матково-плацентарної ділянки), однак таких клітин було порівняно небагато, тому їх не залучали до аналізу. В ході дослідження не було відмічено, щоби інтенсивність забарвлення залежала від типу хоріальних ворсинок (тип ворсинок визначали за методикою [3]), однак відмічений вертикальний гетероморфізм забарвлення – різниця між зонами А, В, С. Середнє значення оптичної густини забарвлення на плацентарний лактоген при фізіологічній вагітності становило $0,395 \pm 0,0023$ в.од.опт.густ., що було вище ($p < 0,05$), ніж середні показники при спостереженнях кальцинозу плаценти у жінок без анемії – $0,312 \pm 0,0014$ в.од.опт.густ. та при ЗДАВ – $0,270 \pm 0,0015$ в.од.опт.густ. При цьому мала місце розбіжність між середніми показниками кальцинозу плаценти в жінок зі ЗДАВ та без неї ($p < 0,05$), а саме – при кальцинозі зі ЗДАВ оптична густина була в середньому меншою, ніж при кальцинозі без анемії.

При вивченні вертикального гетероморфізму щодо розподілу інтенсивності імуногістохімічного забарвлення на плацентарний лактоген виявлено, що оптична густина забарвлення у середньому є найменшою в зоні А (під хоріальною пластинкою), а найбільшою – в зоні С (під базальною пластинкою), такий гетероморфізм відмічалося в усіх групах дослідження (табл. 1). Разом з тим, помічено, що тоді, коли по зоні А при кальцинозі плаценти між жінками зі ЗДАВ та без неї немає розбіжності в оптичній густині забарвлення на плацентарний лактоген, то по зонах В та С розбіжність має місце з високим рівнем вірогідності – $p < 0,001$ (табл. 1).

Імуногістохімічне дослідження щодо плацентарної лужної фосфатази показало, що позитивне забарвлення носило переважно дрібногранулярний характер локалізувалося виключно в синцитіотрофобласті хоріальних ворсинок плаценти. Не було відмічено, щоби інтенсивність забарвлення залежала від типу хоріальних ворсинок, однак, як і для плацентарного лактогену, хоча відмічений вертикальний гетероморфізм забарвлення. Середнє значення оптичної густини забарвлення на плацентарну лужну фосфатазу при фізіологічній вагітності становило $0,289 \pm 0,0027$ в.од.опт.густ., що було вище ($p < 0,05$), ніж середні показники при

Таблиця 1 – Оптична густина імуногістохімічного забарвлення (в.од.опт.густ.) на плацентарний лактоген у трофобласті хоріальних ворсинок плаценти при її кальцинозі залежно від наявності анемії у вагітних ($M \pm m$)

Зони дослідження плаценти при вивченні вертикального гетероморфізму	Спостереження фізіологічної вагітності без кальцинозу $n=30$	Спостереження кальцинозу плаценти у жінок без анемії протягом вагітності $n=80$	Спостереження кальцинозу плаценти при залізодефіцитній анемії вагітних (I-II ступінь тяжкості) $n=84$
Зона А	$0,347 \pm 0,0024$	$0,248 \pm 0,0018$ $P_f < 0,001$	$0,244 \pm 0,0013$ $P_f < 0,001$
Зона В	$0,408 \pm 0,0022$	$0,316 \pm 0,0015$ $P_f < 0,001$	$0,279 \pm 0,0018$ $P_f < 0,001$ $P_k < 0,001$
Зона С	$0,429 \pm 0,0025$	$0,371 \pm 0,0012$ $P_f < 0,001$	$0,288 \pm 0,0017$ $P_f < 0,001$ $P_k < 0,001$

Примітки: P_f – розбіжність із середніми показниками фізіологічної вагітності P_k – розбіжність у середніх показниках між групами дослідження з кальцинозом Порівняння розбіжностей у середніх тенденціях між групами дослідження проведені за допомогою непарного двобічного критерію Стюдента. У разі недосягнення рівня вірогідності $P < 0,05$ величина P не подається.

спостереженнях кальцинозу плаценти у жінок без анемії – $0,247 \pm 0,0015$ в.од.опт.густ. та при ЗДАВ – $0,233 \pm 0,0014$ в.од.опт.густ. При цьому, мала місце розбіжність між середніми показниками кальцинозу плаценти в жінок зі ЗДАВ та без неї ($p < 0,05$), а саме – при кальцинозі зі ЗДАВ оптична густина була у середньому меншою, ніж при кальцинозі без анемії.

При вивченні вертикального гетероморфізму щодо розподілу інтенсивності імуногістохімічного забарвлення на плацентарну лужну фосфатазу була зафіксована картина, яка подібна до вищеписаного розподілу плацентарного лактогену, тобто оптична густина забарвлення в середньому є найменшою в зоні А (під хоріальною пластинкою), а найбільшою – в зоні С (під базальною пластинкою), це відмічалось в усіх групах дослідження (табл. 2). Разом з тим, помічено, що тоді, коли при

кальцинозі плаценти між жінками зі ЗДАВ та без неї немає розбіжності в оптичній густині забарвлення на плацентарний лактоген по зоні А, то по зонам В та С розбіжність має місце з високим рівнем вірогідністю – $p < 0,001$ (табл. 2).

Висновки

1. Оптична густина імуногістохімічного забарвлення на плацентарний лактоген та плацентарну лужну фосфатазу в трофобласті плацент при кальцинозах у середньому є нижчою, ніж при фізіологічній вагітності.
2. У всіх плацентах відмічається вертикальний гетероморфізм інтенсивності забарвлення на плацентарний лактоген та плацентарну лужну фосфатазу в трофобласті, який проявляє себе збільшенням інтенсивності забарвлення в напрямку від хоріальної пластинки (зона А) до базальної пластинки (зона С).

Таблиця 2 – Оптична густина імуногістохімічного забарвлення (в.од.опт.густ.) на плацентарну лужну фосфатазу в трофобласті хоріальних ворсинок плаценти при її кальцинозі залежно від наявності анемії у вагітних ($M \pm m$)

Зони дослідження плаценти при вивченні вертикального гетероморфізму	Спостереження фізіологічної вагітності $n=30$	Спостереження кальцинозу плаценти у жінок без анемії протягом вагітності $n=80$	Спостереження кальцинозу плаценти при залізодефіцитній анемії вагітних (I-II ступінь тяжкості) $n=84$
Зона А	$0,204 \pm 0,0027$	$0,192 \pm 0,0013$ $P_f < 0,001$	$0,194 \pm 0,0012$ $P_f < 0,001$
Зона В	$0,314 \pm 0,0028$	$0,252 \pm 0,0015$ $P_f < 0,001$	$0,236 \pm 0,0014$ $P_f < 0,001$ $P_k < 0,001$
Зона С	$0,349 \pm 0,0027$	$0,298 \pm 0,0016$ $P_f < 0,001$	$0,268 \pm 0,0014$ $P_f < 0,001$ $P_k < 0,001$

Примітки: P_f – розбіжність із середніми показниками фізіологічної вагітності P_k – розбіжність у середніх показниках між групами дослідження з кальцинозом Порівняння розбіжностей у середніх тенденціях між групами дослідження проведені за допомогою непарного двобічного критерію Стюдента. У разі недосягнення рівня вірогідності $P < 0,05$ величина P не подається.

3. Кальциноз плаценти при залізодефіцитній анемії вагітних у порівнянні зі спостереженнями без анемії характеризується меншими середніми значеннями оптичної густини забарвлення на плацентарний лактоген та плацентарну лужну фосфатазу в трофобласті в зонах під базальною пластинкою (зона С) та проміжній зоні (зона В), на відміну від зони під хоріальною пластинкою (зона А).

Перспективи подальших досліджень. Надалі перспективним напрямком досліджень вбачаємо визначення кореляційних зв'язків між параметрами оптичної густини забарвлення на плацентарний лактоген та плацентарну лужну фосфатазу в трофобласті при кальцинозі плаценти та при залізодефіцитній анемії вагітних.

References

1. Garvasyuk OV, Davydenko IS, Davydenko OM. Placental alkaline phosphatase in trophoblast placenta of pregnant women with iron deficiency anemia in conditions of premature maturation of a choral tree. *Clinical anatomy and operative surgery*. 2017; 16 (1): 11-6. [Ukrainian]
2. Garvasyuk OV, Davydenko IS, Tashchuk KG. Immunohistochemical concentration of placental hormones in the trophoblast of chorall villi in pregnant women with iron deficiency anemia at premature ripening of a chorall tree. *Bukovinian Medical Herald*. 2017; 21 (1): 34-8. [Ukrainian]
3. Davydenko IS, Tiuleneva OA. Improvement of classification of placental chorall villi, its substantiation by methods of information analysis and practical application, as achievements of scientists of the department of Pathomorphology of the Bukovinian State Medical University. *Clinical anatomy and operative surgery*. 2014; 13 (2): 108-13. [Ukrainian]
4. Benirschke K, Burton GJ, Baergen RN. *Pathology of the human placenta*. 6th ed. New York: Springer, 2012; 974 p. <https://doi.org/10.1007/978-3-642-23941-0>
5. Ferreira T, Rasband W. *Image J user guide* 1.48 v. National Institute of Health, USA, 2015. 187 p.
6. Hammer Ø. PAST: Paleontological Statistics, Version 3.16. *Reference manual*. Oslo: Natural History Museum University of Oslo, 2016. 243 p.
7. Pijnenborg R, Brosens I, Romero R. *Placental Bed Disorders*. Cambridge University Press, 2010. 301 p. <https://doi.org/10.1017/CBO9780511750847>
8. Ritu BS, Shema N. Study of Histological changes in placenta of anaemic mothers. *J of Dental and Medical Sciences*. 2013; 9 (3): 42-6. <https://doi.org/10.9790/0853-0934246>
9. Rohini M, Yogesh AS, Goyal M, Kurrey Praveen. Histological changes in the placentae from severe anaemic mothers. *International Journal of Medical and Health Sciences*. 2013; 2 (1): 31-5.

УДК 611-013.85:618.39

ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ПЛАЦЕНТАРНОГО ЛАКТОГЕНА И ПЛАЦЕНТАРНОЙ ЩЕЛОЧНОЙ ФОСФАТАЗЫ В ТРОФОБЛАСТЕ ХОРИАЛЬНЫХ ВОРСИНОК ПРИ КАЛЬЦИНОЗЕ ПЛАЦЕНТЫ У ЖЕНЩИН С ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНОЙ АНЕМИЕЙ БЕРЕМЕННЫХ

Попович А. И.

Резюме. Данное исследование основывается на рабочей гипотезе о том, что специфические белки беременности – плацентарный лактоген и плацентарная щелочная фосфатаза, играют важную роль в процессах патологической биоминерализации, в частности, в развитии кальциноза плаценты. Установили количественные параметры иммуногистохимической окраски на плацентарный лактоген и плацентарную щелочную фосфатазу в трофобласте плацент с кальцинозом у беременных женщин с железодефицитной анемией, по сравнению с наблюдениями беременности без анемии, и с физиологической беременностью с учетом особенностей вертикального гетероморфизма плаценты. Оптическая плотность иммуногистохимической окраски на плацентарный лактоген и плацентарную щелочную фосфатазу в трофобласте плацент при кальцинозе в среднем ниже, чем при физиологической беременности. Во всех плацентах отмечается вертикальный гетероморфизм интенсивности окрашивания на плацентарный лактоген и плацентарную щелочную фосфатазу в трофобласте, который проявляет себя увеличением интенсивности окрашивания в направлении от хоральной пластинки до базальной пластинки. Кальциноз плаценты при железодефицитной анемии беременных по сравнению с наблюдениями без анемии характеризуется меньшими средними значениями оптической плотности окрашивания на плацентарный лактоген и плацентарную щелочную фосфатазу в трофобласте в зонах под базальной пластинкой и промежуточной зоне, в отличие от зоны под хоральными пластинкой.

Ключевые слова: кальциноз плаценты, железодефицитная анемия беременных, плацентарный лактоген, плацентарная щелочная фосфатаза.

UDC 611-013.85:618.39

Immunohistochemical Study of Placental Lactogen and Placental Alkaline Phosphatase in the Trophoblast of Chorionic Villi in Placental Calcinoses in Pregnant Women with Iron-deficiency Anemia**Popovych A. I.**

Abstract. This study is based on the working hypothesis that specific proteins of pregnancy: placental lactogen, a hormone regulating the exchange of proteins and calcium, and placental alkaline phosphatase, regulating the processes of dephosphorylation and therefore the metabolism of calcium, play an important role in pathological processes of biomineralization, in particular, in the development of placental calcinosis. So far as calcinosis of the placenta is often registered with iron-deficiency anemia in pregnant women, it is suggested that calcium and iron metabolism are closely interconnected, and this relationship increases during pregnancy. It is well-known that pregnant women have different levels of iron and calcium deficiency, and when this deficiency has clinical manifestations, it affects a wide range of metabolic disorders, including exchange of proteins.

The purpose of the study is to evaluate quantitative parameters of immunohistochemical staining of placental lactogen and placental alkaline phosphatase in trophoblast of placenta with calcinosis in pregnant women with iron deficiency anemia in comparison with pregnancy observations without anemia and with physiological pregnancy, taking into account the peculiarities of vertical placental heteromorphism.

Material and methods of research. 164 placentas with calcinosis were studied. The diagnosis of iron deficiency anemia in pregnant women was exhibited in 84 women, the rest of placental calcinosis were without anemia – 80 women. We also studied 30 placentas of physiological pregnancy. Immunohistochemical method was used to determine the optical density of staining on placental lactogen and placental alkaline phosphatase.

Results and discussion. The optical density of immunohistochemical staining on placental lactogen and placental alkaline phosphatase in trophoblast of placenta in calcinosis is on average lower than in physiological pregnancy. In all placentas, the vertical heteromorphism of the intensity of coloration on placental lactogen and placental alkaline phosphatase in the trophoblast was marked. This was manifested by increasing the intensity of the staining in the direction from the choroid plate (zone A) to the basal plate (zone C).

Conclusion. Placenta calcinosis in iron deficiency anemia in pregnant women compared with non anemia is characterized by lower average values of the optical density of coloration on placental lactogen and placental alkaline phosphatase in trophoblast in zones under the basal plate (zone C) and the intermediate zone (zone B), unlike the zone under choroid plate (zone A).

Keywords: placental calcinosis, iron deficiency anemia in pregnant women, placental lactogen, placental alkaline phosphatase.

Стаття надійшла 28.02.2018 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs03.03.044

УДК 616.379-008.64: 616.24-018:577.118]-092.9

Теслик Т. П.

МОРФОЛОГІЯ ЛЕГЕНЕВИХ СУДИН ЩУРІВ МОЛОДОГО ВІКУ ЗА УМОВ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО АЛОКСАНОВОГО ДІАБЕТУ

Сумський державний університет, медичний інститут, Україна

tesluk.tanya@ukr.net

Цукровий діабет – це захворювання, яке проявляється хронічною гіперглікемією та глюкозурією і супроводжується великою кількістю ускладнень з боку серцево-судинної та нервової систем.

В статті описані зміни легеневиx судин молодих щурів інтактної групи та тварин, що перебували за умов експериментального алоксанового діабету, який тривав з 90 до 180 доби.

Визначено, що в легеневиx судинах щурів інтактної групи відбувається склерозування середньої та зовнішньої їх оболонки. У тварин, що перебували в експерименті, спостерігається збільшення кількості міоцитів, їх розмірів, колагеновиx та еластичниx волокон у tunica media та пухкої сполучної тканини у tunica externa.

Ключові слова: алоксановий діабет, легеневі артерії, товщина середнього шару судин, товщина зовнішнього шару судин, білі щурі.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дослідження є фрагментом планової НДР «Закономірності вікових і конституціональних морфологічних перетворень внутрішніх органів і кісткової системи за умов впливу енд- і екзогенних чинників і шляхи їх корекції», № держ. реєстрації 0113U001347.

Вступ. Цукровий діабет – це захворювання, яке проявляється хронічною гіперглікемією та глюкозурією, і супроводжується великою кількістю ускладнень з боку серцево-судинної та нервової систем.

Відомими ускладненнями вищевказаної патології є ангіопатії, нейропатії, нефропатії, ретинопатії. Діабетична ангіопатія включає в себе генералізоване ураження артеріол і капілярів (мікроангіопатія) та судин середнього та великого калібру (макроангіопатія). Діабетична мікроангіопатія є специфічним ускладненням цукрового діабету і проявляється стовщенням базальної мембрани капілярів та проліферацією ендотелію, а макроангіопатію розглядають як ранній і поширений атеросклероз. Ушкодження нирок виникає внаслідок мікроангіопатії судин ниркових клубочків, що супро-

воджується розширенням капілярів, збільшенням проникності їх базальних мембран. При діабетичній ретинопатії відбуваються зміни судин та тканини сітківки, а саме: з'являються звивисті ретинальні судини, мікроаневризми, крововиливи, набряк, тверді і м'які екsudати, гліальна проліферація, вітореоретинальні тракції [1-3].

Тобто, органами-мішенями прийнято вважати при цукровому діабеті I типу судини нижніх кінцівок, нирок, зорового аналізатора [4-7].

У нашому експерименті ми досліджували зміни легеневиx судин молодих щурів інтактної групи та тварин, що перебували в умовах експериментального алоксанового діабету, який моделювався з 90 до 180 діб. Посилаючись на огляд літератури, можна стверджувати, легеневі судини за умов хронічної гіперглікемії є маловивченими.

Мета роботи – дослідити зміни морфології легеневиx судин за умов алоксанового діабету.

Матеріали та методи дослідження. Дослідження проведені на 48 білих лабораторних щурах обох статей, масою $170,1 \pm 0,13$ г. Тварини були розділені на 5 груп (в кожній знаходилось по 6 особин) – 1-ша з терміном алоксанового діабету 90 діб, 2-га – 120 діб, 3-тя – 150 діб, 4-та – 180 діб. Кожна вищевказана експериментальна група порівнювалась з відповідною контрольною (інтактною).

Тварини утримувались в умовах віварію кафебри морфології Медичного інституту, СумДУ. Перед початком досліджень кожна група щурів проходила двотижневу карантинізацію. Тварини доглядалися згідно загальноприйнятих рекомендацій, вимог та положень щодо догляду за лабораторними тваринами (положення «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментів та інших наукових цілей» (Страсбург, 1985). «Правила проведення робіт з використанням експериментальних тварин», додаток 4, затверджений наказом Міністерства охорони здоров'я № 755 від 12 серпня 1997 р., «Про заходи щодо подальшого удосконалення організаційних форм роботи з використанням експериментальних тварин»; Хельсинська декларація

Генеральної асамблеї Всесвітньої медичної асоціації (2000); «Загальні етичні принципи експериментів на тваринах», ухвалені Першим Національним конгресом з біоетики (Київ, 2001 р.); правила, затверджені комісією з питань біоетики Медичного інституту Сумського державного університету (протокол № 4 від 22 грудня 2009 р.). Порушень морально-етичних норм при проведенні науково-дослідницької роботи не було.

Для експериментального моделювання гіперглікемії, яка обумовлюється абсолютною недостатністю інсуліну в організмі, використовували хімічну сполуку – алоксан. Після 24-годинного голодування на тлі нормальних показників крові тваринам вводили підшкірно розчин дигідрату алоксану в дозі 20 мг на 100 г маси тіла в 0,1 М цитратному буфері (рН 4,0). Щурі у відповідних вікових групах знаходились в стані хронічної гіперглікемії від 30 до 180 доби (вік тварин – від 3 до 8 місяців), п'ята група складається з інтактних тварин та слугувала контролем. Забій шести щурів відповідної вікової групи проводили шляхом розтину грудної клітини під внутрішньочеревним тіопентал-натрієвим наркозом.

Були використані наступні методи: гістологічне дослідження (з використанням забарвлення по Ван-Гізон) з ультраморфометрією за допомогою програми Digimazer 2007. Проводили вимірювання товщини середнього шару легеневої артерії, товщини tunica externa судин. Також визначали рівень глюкози крові за допомогою глюкозооксидазного тесту і рівень глікозильованого гемоглобіну (HbA1c) на 90 добу експерименту для підтвердження наявності у тварин цукрового діабету. Усі отримані числові показники піддавали статистичній обробці з використанням персонального комп'ютера Acer та ліцензійованої програми-редактора електронних таблиць Excel XP пакета Microsoft Office 2013. Проводили обчислення середньої арифметичної (M), середньої помилки середньої величини (m). Визначали достовірність різниці (p) з урахуванням критерію Ст'юдента (t), вважаючи за достовірне ймовірність помилки менше 5% ($p \leq 0,001$).

Результати дослідження та їх обговорення.

Всі числові показники досліджень (ТСШ – товщина середнього шару; ТЗШ – товщина зовнішнього шару; ГК – глюкоза в крові; HbA1C – глікозильований гемоглобін) представлені у **табл. 1**.

Таблиця 1 – Результати дослідження легеневої тканини і крові експериментальних і інтактних щурів ($M \pm m$), $n=6$

Показник	Інтактні щурі	90 діб ЦД	Інтактні щурі	120 діб ЦД	Інтактні щурі	150 діб ЦД	Інтактні щурі	180 діб ЦД
ТСШ, мкм	17,4 $\pm$ 0,24	53,3 $\pm$ 0,38*	17,2 $\pm$ 0,2	47,1 $\pm$ 0,16*	18,2 $\pm$ 0,16	45,9 $\pm$ 0,21*	18,7 $\pm$ 0,15	50,2 $\pm$ 0,04*
ТЗШ, мкм	17,2 $\pm$ 0,2	62,0 $\pm$ 0,04*	18,0 $\pm$ 0,14	64,2 $\pm$ 0,13*	16,8 $\pm$ 0,06	65,3 $\pm$ 0,04*	17,9 $\pm$ 0,06	68,3 $\pm$ 0,04*
ГК, ммоль/л	5,4 $\pm$ 1,3	8,3 $\pm$ 0,3*	3,5 $\pm$ 0,1	8,5 $\pm$ 0,1*	6,0 $\pm$ 0,1	8,7 $\pm$ 0,1*	6,3 $\pm$ 0,1	8,1 $\pm$ 0,1*
HbA1C, %	4,7 $\pm$ 0,6	8,1 $\pm$ 0,3*	4,0 $\pm$ 0,04	8,6 $\pm$ 0,1*	4,5 $\pm$ 0,04	8,3 $\pm$ 0,1*	5,1 $\pm$ 0,1	7,05 $\pm$ 0,1*

Примітка: * $p \leq 0,001$.

Рівень глюкози в крові та глікозильованого гемоглобіну у щурів інтактної групи знаходиться в межах нормальних показників (від 3,5 до 6,3 ммоль/л та 4,0–5,1% відповідно). У тварин, які перебували в експерименті, показники глюкози крові коливалися від 8,1 до 8,7 ммоль/л, а рівень HbA1C – від 7,05 до 8,6%, що об'єктивно доводить наявність хронічної гіперглікемії.

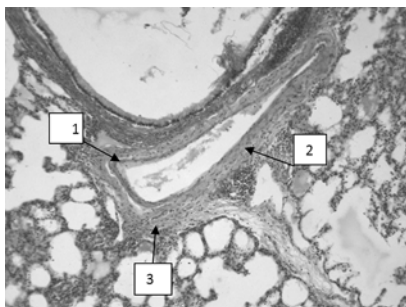


Рис. 1. Легенева артерія інтактного щура молодого віку. Забарвлення по Ван-Гізон. $\times 100$.

1 – tunica intima; 2 – tunica media; 3 – tunica externa

У інтактній групі ТСШ легеневої артерії з 5 до 8 місяців збільшується на 7,5%, що свідчить про вікові склеротичні зміни в судинах (**рис. 1**).

На 90 добу експерименту (**рис. 2**) ТСШ у порівнянні з інтактною групою збільшилась майже в три рази, що пояснюється гіперплазією та гіпертрофією міоцитів, еластичних та колагенових волокон в tunica media. При чому із збільшенням тривалості

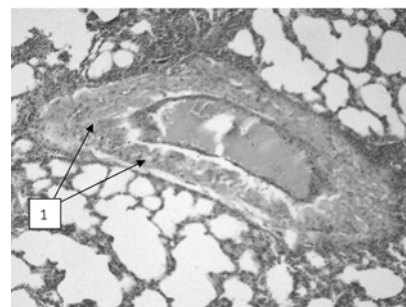


Рис. 2. Легенева артерія щура молодого віку з терміном цукрового діабету 120 діб. Забарвлення по Ван-Гізон. $\times 200$.

терміну гіперглікемії цей показник практично не змінювався.

ТЗШ, або tunica externa з 5 і до 8 місяців в судинах тварин інтактної групи збільшується на 4,1%, що проявляється збільшенням кількості пухкої сполучної тканини у складі цього шару судинної стінки.

У щурів експериментальних груп цей показник з 90 доби зростає майже в 3,5 рази та становить $62,0 \pm 0,04$ мкм. На 180 добу впливу аллоксанового діабету ТЗШ відповідає $68,3 \pm 0,04$ мкм, що на 10,2% більше аналогічного показника на 90 добу експерименту. Вказані дані свідчать про гіпертрофію та гіперплазію пухкої сполучної тканини.

Висновки. Аналізуючи зміни легеневих судин щурів контрольної групи (від п'яти, до восьми місяців), можна стверджувати, що при старінні організму у нормі відбувається склерозування легеневих артерій з паралельним потовщенням м'язового шару у tunica media. З 90 доби впливу аллоксанового діабету, прослідковується збільшення кількості міоцитів, їх розмірів, колагенових та еластичних волокон у tunica media та пухкої сполучної тканини у tunica externa, що свідчить про посилення вищевказаних процесів.

Перспективи подальших досліджень. Дослідити морфологічні зміни tunica intima та зміни внутрішнього діаметру легеневих судин білих щурів за умов хронічної гіперглікемії.

References

1. Zil-E-Ali A, Shafi S, Hammad Ali M. Think Before Chopping a Diabetic Foot: Insight to Vascular Intervention. *Cureus*. 2017; 9 (4): 1-3. PMID: PMC5444914. doi: 10.7759/cureus.1194
2. Bosevski M. Diabeticheska angiopatija [Angiology and Vascular Surgery]. *Angiologija i sosudistaja hirurgija*. 2011; 4: 14-23. [Russian]
3. Rosa CM, Gimenes R, Campos DHS, Guirado GN, Gimenes C, Fernandes AAH, Cicogna AC, et al. Apocynin influence on oxidative stress and cardiac remodeling of spontaneously hypertensive rats with diabetes mellitus. *Cardiovascular Diabetology*. 2016; 15 (126): 2-12. PMID: PMC5009715. doi: 10.1186/s12933-016-0442-1
4. Kuzyszyn OV. Biokhimiia tsukrovoho diabetu: 1. Teoretychna chastyna (ohliad) [Biochemistry of diabetes: 1. Theoretical part (review)]. *Medychna khimiia*. 2010; 1: 74-102. [Ukrainian]
5. Matsuura Y, Yamashita A, Zhao Y, Iwakiri T, Yamasaki K, Sugita Ch, Koshimoto Ch, Kitamura K, et al. Altered glucose metabolism and hypoxic response in alloxan-induced diabetic atherosclerosis in rabbits. *PLOS one*. 2013; 10: 3-11. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0175976>
6. Alonso, Lupón J, Barallat J, de Antonio M, Domingo M, Zamora E, Moliner P, Galán A, et al. Impact of diabetes on the predictive value of heart failure biomarkers. *Cardiovascular Diabetology*. 2016; 15: 1-9. <https://doi.org/10.1186/s12933-016-0470-x>
7. Adiga US, Malawadi BN. Association of Diabetic Nephropathy and Liver Disorders. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. 2016; 10: 5-7. PMID: 27891331 PMID: pmc5121669. doi: 10.7860/JCDR/2016/21672.8728

УДК 616.379-008.64: 616.24-018:577.118]-092.9

МОРФОЛОГИЯ ЛЕГОЧНЫХ СОСУДОВ КРЫС МОЛОДОГО ВОЗРАСТА В УСЛОВИЯХ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО АЛЛОКСАНОВОГО ДИАБЕТА

Теслык Т. П.

Резюме. Сахарный диабет – это заболевание, которое проявляется хронической гипергликемией и глюкозурией и сопровождается большим количеством осложнений со стороны сердечно-сосудистой и нервной систем.

В статье описаны изменения легочных сосудов молодых крыс интактной группы и животных, находящихся в условиях экспериментального аллоксанового диабета, который длился с 90 до 180 суток.

Определено, что в легочных сосудах крыс интактной группы происходит склерозирование средней и внешней их оболочки. У животных, находившихся в эксперименте, наблюдается увеличение количества миоцитов, их размеров, коллагеновых и эластических волокон в tunica media и рыхлой соединительной ткани в tunica externa.

Ключевые слова: аллоксановый диабет, легочные артерии, толщина среднего слоя сосудов, толщина внешнего слоя сосудов, белые крысы.

UDC 616.379-008.64: 616.24-018:577.118]-092.9

Morphology of Pulmonary Blood Vessels of Young Rats under Conditions of Experimental Alloxan Diabetes

Teslyk T. P.

Abstract. Diabetes mellitus is a disease manifested by chronic hyperglycemia and glucosuria and accompanied by a large number of complications in the cardiovascular and nervous systems.

Known complications of diabetes mellitus are angiopathy, neuropathy, nephropathy, retinopathy. Diabetic angiopathy includes generalized defeat of arterioles and capillaries (microangiopathy) and vessels of medium and large caliber (macroangiopathy). Diabetic microangiopathy is a specific complication of diabetes mellitus, typical for type I diabetes. It is manifested by thickening of the basal membrane of capillaries and proliferation of the endothelium and macroangiopathy is considered as an early and common atherosclerosis. Kidney damage arises as a result of microangiopathy of the renal glomeruli vessels. It manifests itself by the capillaries expansion and an increase in the permeability of their basal membranes. Diabetic retinopathy is manifested in vascular changes and retinal tissues – the changes in caliber and vorticity of retinal vessels, microaneurysm, hemorrhage, edema, the presence of solid and soft exudates, glial proliferation, vitreoretinal tract.

The purpose of the study is to describe changes in the pulmonary vessels of young rats of the intact group and animals under experimental aloxan diabetes, which lasted from 90 to 180 days.

Material and methods. Rats of young age were studied from five to eight months in intact groups and in the corresponding experimental groups with different duration of aloxan diabetes.

The following methods for the study of pulmonary tissue were used: histological examination (using van Gyzon staining), scanning electron microscopy and morphometry using the Digimizer 2007 program. The following measurements were made: 1) the thickness of the middle layer of vessels, 2) thickness of vessels externa; 3) glucose oxidase test to determine the level of glucose in venous blood and 4) the level of glycosylated hemoglobin (HbA1c) at 90 days of the experiment to confirm the presence of hyperglycemia in animals.

Conclusion. Analyzing changes in pulmonary vessels of rats in the control group (from five to eight months), it can be argued that there occurs sclerosis of the pulmonary arteries with parallel thickening of the muscle layer in tunica media when aging of the body is normal. We found out that since the 90th day of aloxane diabetes the following effects were observed: an increase in the number of myocytes, their size, collagen and elastic fibers in the tunica media and the loose connective tissue in the tunica externa, which indicated intensification in the above processes.

Keywords: aloxan diabetes, pulmonary artery, thickness of the middle layer of vessels, thickness of the outer layer of blood vessels, white rats.

Стаття надійшла 26.02.2018 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs03.03.048

УДК 611.348.013-053.15

*Хмара Т. В.¹, Заморський І. І.¹, Комар Т. В.¹,
Шевчук К. З.¹, Комар О. О.², Івасюк Л. В.³*

АНАТОМІЧНА МІНЛИВІСТЬ ОБОДОВОЇ КИШКИ У ПЛОДІВ ЛЮДИНИ

¹Вищий державний навчальний заклад України «Буковинський державний медичний університет», Чернівці, Україна

²Мельнице-Подільська номерна районна комунальна лікарня,
Тернопільська область, Україна

³Хмельницький базовий медичний коледж, Україна

khmara.tv.6@gmail.com

Макроскопічне дослідження типової і варіантної анатомії ободової кишки проведено на препаратах 18 плодів людини терміном гестації 6-7 місяців 186,0-270,0 мм тім'яно-куприкової довжини за допомогою методів анатомічного препарування і морфометрії. Виявлені певні варіанти топографії частин (поперечної, низхідної і сигмоподібної) ободової кишки. У плода 208,0 мм тім'яно-куприкової довжини виявлено різноманітні за формою частини сигмоподібної ободової кишки (у вигляді петлі, літер «S», «C»), а у плода 215,0 мм тім'яно-куприкової довжини сигмоподібна ободова кишка, П-подібної форми, складалася з трьох частин різної довжини. У плода 260,0 мм тім'яно-куприкової довжини спостерігалася атипова топографія і варіантна будова частин ободової кишки, – зокрема, поперечна ободова кишка складалася з правої і лівої верхніх та нижньої петель. При цьому низхідна ободова кишка займала пупкову ділянку і, частково, ліву клубову ямку, а проксимальна і дистальна петлі сигмоподібної ободової кишки розміщувалися в ділянці лівої і правої клубових ямок відповідно.

Варіюють також місця переходу частин ободової кишки. Зокрема, у плода 208,0 мм тім'яно-куприкової довжини перехід низхідної ободової кишки у сигмоподібну ободову кишку визначався на 28,0 мм вище лівої верхньої передньої клубової ості. У плода 260,0 мм тім'яно-куприкової довжини перехід поперечної ободової кишки в низхідну ободову кишку визначався на 15,0 мм нижче нижнього кінця лівої нирки. У плодів 215,0 і 260,0 мм тім'яно-куприкової довжини перехід сигмоподібної ободової кишки у пряму кишку визначався праворуч від серединної сагітальної площини.

Ключові слова: низхідна ободова кишка, поперечна ободова кишка, сигмоподібна ободова кишка, плід, мінливість, людина.

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

Вступ. Протягом останніх років зросла частота виникнення вроджених вад і хронічних захворювань органів травної системи. У зв'язку з вдосконаленням сучасної хірургії зростає необхідність докладного вивчення особливостей розвитку і формування травного тракту [1]. Зокрема, через активне поширення лапаротомії, як альтернативи традиційній абдомінальній хірургії, виникла необхідність адаптувати базові анатомічні знання до сучасної, більш вимогливої, динаміки розвитку хірургічної практики [6].

Особливе місце у виникненні патології травної системи належить індивідуальній анатомічній мінливості та аномаліям розвитку товстої кишки. Варіанти ейдономії та розмірів окремих органів травної системи залежать від їхніх просторово-часових взаємовідношень і стану функціональної активності на різних етапах морфогенезу. Як наслідок, з-поміж аномалій розвитку товстої кишки - доліхомегаколон зустрічається у 10-15% випадків [4, 9]. Так, формування хронічного колостазу, що складає 10-25% структури загальної соматичної патології органів травлення у дітей, переважно виникає у зв'язку з морфологічними вадами розвитку ободової кишки, в тому числі - доліхомегаколон [3, 6, 8]. Варіанти анатомічної будови ободової кишки зумовлені поворотом шлунково-кишкового тракту в період ембріонального розвитку [5, 7]. У

джерелах літератури трапляються поодинокі повідомлення про відсутність висхідної ободової кишки у плода 5 місяців [1], аномалію повороту кишечника у плода 7 місяців, при якій тонка кишка розміщена в правій частині, а товста кишка – в лівій частині черевної порожнини. При цьому більша частина сигмоподібної ободової кишки розміщена в правій клубовій ямці, низхідна ободова кишка – в межах правого бічного каналу, поперечна ободова кишка визначалася справа в бічній і підребровій ділянках, а висхідна ободова кишка – в надчеревній і правій бічній ділянках [2]. На сучасному етапі розвитку фетальної хірургії виникає необхідність подальшого з'ясування вікової та індивідуальної анатомічної мінливості ободової кишки у плодів людини різного терміну гестації, а також морфологічних передумов можливого виникнення її природжених вад.

Мета дослідження – з'ясування варіантної анатомії ободової кишки у плодів людини 6-7 місяців.

Об'єкт і методи дослідження. Макроскопічне дослідження проведено на препаратах з 18 плодів людини 186,0-270,0 мм тім'яно-куприкової довжини (ТКД). Матеріал фіксували в 7% розчині формаліну впродовж двох тижнів, після чого методом тонкого препарування і морфометрії під контролем біокулярної лупи вивчали особливості зовнішньої будови та синтопію відділів ободової кишки у плодів 6-7 місяців гестації. Препарати плодів масою понад 500,0 г вивчали безпосередньо в Чернівецькому обласному дитячому патологоанатомічному бюро згідно договору про співпрацю. Для дослідження також використані препарати плодів з музею кафедри анатомії людини імені М.Г. Туркевича ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет».

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. Комісією з питань біомедичної етики ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет» порушень морально-правових норм при проведенні медичних наукових досліджень не виявлено.

Результати дослідження та їх обговорення. Процес становлення топографо-анатомічних взаємовідношень окремих відділів ободової кишки у більшості (14) досліджених плодів людини 6-7 місяців є достатньо динамічним та знаходиться в корелятивному зв'язку з розвитком органів і структур черевної порожнини і таза. При проведенні дослідження у чотирьох плодів людини виявлені варіанти будови і топографії частин ободової кишки. Так, у плода 195,0 мм ТКД випукла поверхня проксимальної петлі сигмоподібної ободової кишки примикала до бічної по-

верхні лівого яєчка, в той час як передньобічна стінка дистальної частини сигмоподібної ободової кишки прилягала до бічного кінця правого яєчка. У місці прилягання останньої на бічному кінці правого яєчка виявлена заглибина (рис. 1).

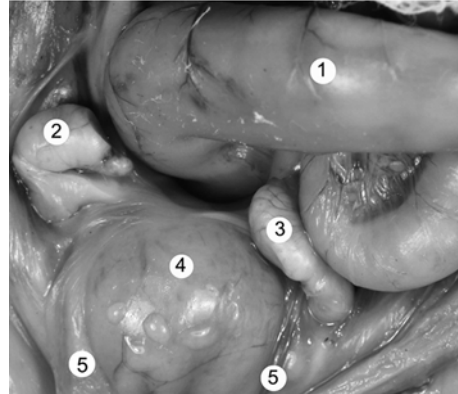


Рис. 1. Органи черевної порожнини плода 195,0 мм ТКД. Макропрепарат. 36. 2,7^х.

1 – сигмоподібна ободова кишка; 2 – праве яєчко;
3 – ліве яєчко; 4 – сечовий міхур; 5 – пупкові артерії

При дослідженні плода 215,0 мм ТКД виявлена варіантна анатомія сигмоподібної ободової кишки. Так, місце переходу низхідної ободової кишки в сигмоподібну ободову кишку щільно прилягало до бічної стінки черевної порожнини і розташовувалося латеральніше бічного краю великого поперечного м'яза. Позаду цього переходу знаходився клубовий м'яз, відмежований від низхідної ободової кишки незначною щільною. Сигмоподібна ободова кишка П-подібної форми - внаслідок особливостей її зовнішньої форми і топографії у ній розрізнялися: ліва висхідна частина, довжиною 19,0 мм; горизонтальна частина (23,5 мм) і права низхідна частина, довжиною 18,0 мм (рис. 2).

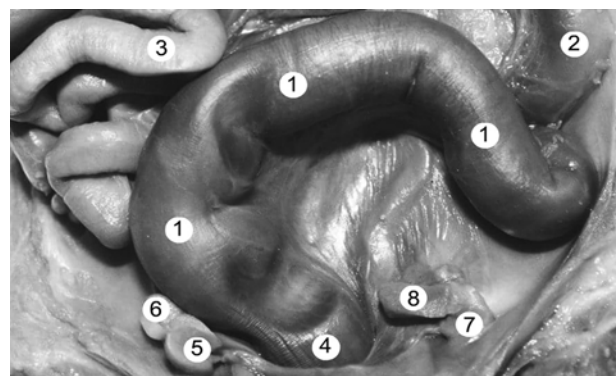


Рис. 2. Органи черевної порожнини плода 215,0 мм ТКД. Макропрепарат. 36. 2,6^х.

1 – сигмоподібна ободова кишка; 2 – низхідна ободова кишка; 3 – клубова кишка; 4 – пряма кишка; 5 – праве яєчко; 6 – праве над'яєчко; 7 – ліве яєчко; 8 – ліве над'яєчко

Брижа сигмоподібної ободової кишки утворена двома листками очеревини, – верхнім і нижнім, та розміщувалась у горизонтальній площині. Ширина брижі сигмоподібної ободової кишки в середній частині становила 17,2 мм, а в бічних відділах – 4,8 мм. Ліва висхідна частина сигмоподібної ободової кишки розташовувалась майже вертикально зверху, паралельно до низхідної ободової кишки. Горизонтальна частина сигмоподібної ободової кишки фіксована брижою до задньої стінки живота, розміщуючись паралельно нижньому краю печінки. Права низхідна частина сигмоподібної ободової кишки знаходилась паралельно до сліпої кишки та висхідного відділу ободової кишки. До передньобічної стінки правої низхідної частини сигмоподібної ободової кишки прилягали три петлі клубової кишки, які заповнювали проміжок нижньої частини правої брижової пазухи. Слід зазначити, що місце переходу клубової кишки у висхідну ободову знаходилося на присередній стінці цієї кишки на відстані 2,0 мм від верхівки. Внаслідок того, що у дослідженого плода сліпа кишка недорозвинена, її висота становила всього 2,0 мм. Перехід сигмоподібної ободової кишки у пряму кишку знаходився справа від серединної сагітальної площини на відстані 4,5 мм.

У плода 208,0 мм ТКД низхідна ободова кишка, завдовжки 23,0 мм, вкрита очеревиною спереду і частково з боків, прямує від лівого згину ободової кишки донизу, і переходить у сигмоподібну ободову кишку на 28,0 мм вище лівої верхньої передньої клубової ості. Сигмоподібна ободова кишка, довжиною 62,0 мм, має брижу, складається з чотирьох частин. Перша - проксимальна частина, у вигляді петлі, що щільно примикає до передньої поверхні середньої третини черевної частини лівого сечоводу та лівого великого поперекового м'яза, скелетотопічно відповідає рівню II-III поперекових хребців. Сигмоподібний відділ ободової кишки розміщений косо у каудальному напрямку зліва направо. Місце переходу першої частини сигмоподібної ободової кишки у другу частину, S-подібної форми, є на рівні нижнього краю тіла II поперекового хребця над місцем роздвоєння черевної частини аорти на праву і ліву загальні клубові артерії. Третя частина сигмоподібної ободової кишки сформована у вигляді літери «С» і розташована у ділянці правої клубової ямки. Дистальна четверта частина сигмоподібної ободової кишки розміщена горизонтально і своєю задньою поверхнею межує з правим яєчко-над'яєчковим комплексом (рис. 3). Перехід сигмоподібної ободової кишки у пряму кишку є на рівні II крижового хребця.

У плода 260,0 мм ТКД петлі тонкої кишки займали надчеревну і ліву підреброву ділянки, а

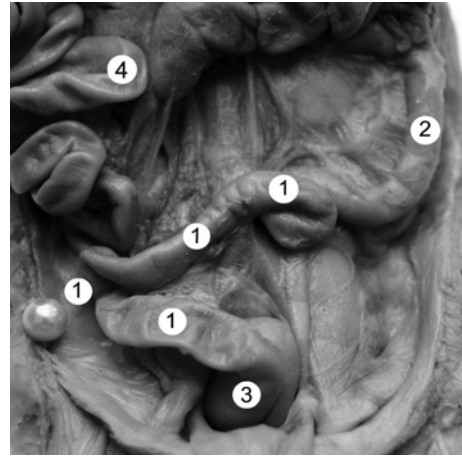


Рис. 3. Органи черевної порожнини плода 208,0 мм ТКД. Макропрепарат. 3б. 2,5^х:

1 – сигмоподібна ободова кишка; 2 – низхідна ободова кишка; 3 – пряма кишка; 4 – клубова кишка

більша частина товстої кишки є справа в межах бічної і клубової ділянок. Висхідна ободова кишка, довжиною 20,0 мм, розміщувалась вертикально і прилягала до бічного краю правої нирки. Висхідна ободова кишка біля нижнього краю правої частки печінки під прямим кутом переходила в поперечну ободову кишку, яка складалася з трьох петель: правої та лівої верхніх і нижньої (рис. 4). Нижня та права верхня петлі поперечної ободової кишки розміщені поверхнево, а її ліва верхня петля знаходилась під брижовою частиною тонкої кишки та примикала до передньої поверхні черевної аорти.

Поперечна ободова кишка, загальною довжиною 86,0 мм, вкрита очеревиною з усіх боків, має брижу. Перехід лівої верхньої петлі поперечної ободової кишки в низхідну ободову кишку знаходився на 15,0 мм нижче нижнього кінця лівої нирки.

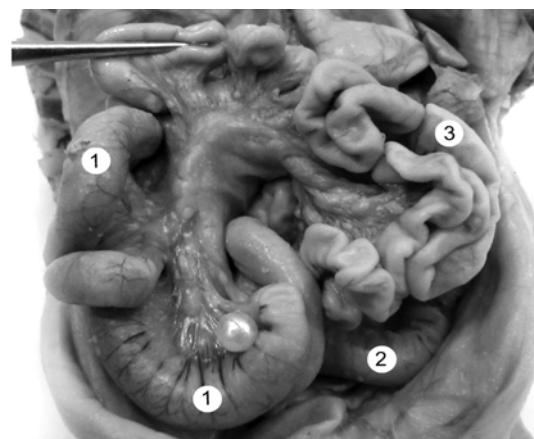


Рис. 4. Органи черевної порожнини плода 260,0 мм ТКД. Макропрепарат. 3б. 2,3^х:

1 – поперечна ободова кишка (права верхня і нижня петлі); 2 – сигмоподібна ободова кишка; 3 – клубова кишка

Низхідна ободова кишка, довжиною 18,0 мм, займала пупкову ділянку і, частково, ліву клубову ямку. Сигмоподібна ободова кишка, довжиною 37,0 мм, вкрита очеревиною з усіх боків, представлена двома петлями: проксимальною, яка розміщена у лівій клубовій ямці і дистальною, що знаходилася в межах правої клубової ямки. Перехід сигмоподібної ободової кишки у пряму кишку визначався праворуч від середньої сагітальної площини на відстані 7,5 мм.

Висновки. Синтопічні взаємовпливи інтенсивно проявляються у плодовому періоді онтогенезу людини, про що свідчить варіабельність форми й положення частин ободової кишки у плодів як однієї, так і різних вікових груп. У деяких досліджених плодів 6-7 місяців гестації спостерігається варіабельність як

топографії, так і форми окремих частин ободової кишки, що є морфологічною передумовою можливого виникнення їх вад розвитку.

На даному етапі розвитку продовжується формування ободової кишки, яке знаходиться в корелятивному зв'язку з морфогенезом інших органів черевної порожнини і таза. Сукупність даних щодо становлення форми і топографії окремих частин ободової кишки у плодів людини різного віку необхідна враховувати фетальним і неонатальним хірургам при проведенні оперативних втручань.

Перспективи подальших досліджень. Проведене дослідження щодо варіантної анатомії ободової кишки у плодів 6-7 місяців засвідчує потребу подальшого з'ясування її вікової та індивідуальної анатомічної мінливості у плодів людини різного віку.

References

1. Akhtemichuk YuT, Khmara TV, Proniaiev DV. Variant anatomii orhaniv cherevnoi porozhnyny. *Klin anatomii ta operat khirurgiia*. 2008; 7 (3): 81-2. [Ukrainian]
2. Akhtemichuk YuT, Khmara TV, Proniaiev DV. Variant anomalii kishechnika 7-mesyachnogo ploda. *Morfologiya*. 2009; III (3): 163-5. [Russian]
3. Bodnar OB. Diahnostyka ta pokazannia do khirurgichnogo likuvannia khronichnogo zaporu v ditei, zumovlenoho anomaliiamy rozvytku ta polozhennia obodovoi kyshky. *Shpytalna khirurgiia*. 2014; 1: 75-8. [Ukrainian]
4. Dzhavadov EA. Diagnostika hronicheskogo kolostaza u bolnykh s dolihokolona. *Annalyi hirurgii*. 2009; 3: 21-3. [Russian]
5. Petrenko EV. Sravnitel'naya anatomiya obodochnoy kishki u cheloveka i nekotorykh gryzunov. *Mezhdunarodnyi zhurnal prikladnykh i fundamentalnykh issledovaniy*. 2017; 1-2: 42-5. [Russian]
6. Poluhov RSh. Varianty formirovaniya kolorektalnogo anastomoza pri hronicheskikh zaporah u detey. *Klinichna anatomiya ta operativna hirurgiya*. 2012; 1: 88-90. [Russian]
7. Saidov FH. Hirurgicheskiy podhod k lecheniyu dolihomgakolona u detey. *Permskiy meditsinskiy zhurnal*. 2014; XXXI (3): 17-22. [Russian]
8. Ding ZL. Effect of combined drug treatment on megacolon with severe constipation. *Nat Med J China*. 2007; 87 (10): 670-2.
9. Levy JM, McGinness C, Jaffe BM. Megacolon, hypoganglionosis, and cerebrovascular dis'ease. *J Louisiana State Med Soc*. 2010; 162 (2): 92-5.

УДК 611.348.013-053.15

АНАТОМИЧЕСКАЯ ИЗМЕНЧИВОСТЬ ОБОДОЧНОЙ КИШКИ У ПЛОДОВ ЧЕЛОВЕКА

**Хмара Т. В., Заморский И. И., Комар Т. В.,
Шевчук К. З., Комар О. А., Ивасюк Л. В.**

Резюме. Макроскопическое исследование типичной и вариантной анатомии ободочной кишки проведено на 18 препаратах плодов человека 186,0-270,0 мм теменно-копчиковой длины с помощью методов анатомического препарирования и морфометрии. Обнаружены некоторые варианты топографии частей (поперечной, нисходящей и сигмовидной) ободочной кишки у плодов 6-7 месяцев. У плода 208,0 мм теменно-копчиковой длины выявлены различные по форме части сигмовидной ободочной кишки (в виде петли, букв «S», «C»), а у плода 215,0 мм теменно-копчиковой длины сигмовидная ободочная кишка, П-образной формы, состояла из трех частей разной длины. У плода 260,0 мм теменно-копчиковой длины наблюдалась атипичная топография и вариантное строение частей ободочной кишки, – в частности, поперечная ободочная кишка состояла из правой и левой верхних и нижней петель. При этом нисходящая ободочная кишка занимала пупочную область и, частично, левую подвздошную ямку, а проксимальная и дистальная петли сигмовидной ободочной кишки располагались в области левой и правой подвздошных ямок соответственно.

Варируют также места перехода частей ободочной кишки. В частности, у плода 208,0 мм теменно-копчиковой длины переход нисходящей ободочной кишки в сигмовидную ободочную кишку определялся

на 28,0 мм выше левой верхней передней подвздошной ости. У плода 260,0 мм теменно-копчиковой длины переход поперечной ободочной кишки в нисходящую ободочную кишку определялся на 15,0 мм ниже нижнего полюса левой почки. У плодов 215,0 и 260,0 мм теменно-копчиковой длины переход сигмовидной ободочной кишки в прямую кишку определялся справа от срединной сагиттальной плоскости.

Ключевые слова: нисходящая ободочная кишка, поперечная ободочная кишка, сигмовидная ободочная кишка, плод, изменчивость, человек.

UDC 611.348.013-053.15

Anatomical Variability of the Colon in Human Fetuses

*Khmara T. V., Zamorskii I. I., Komar T. V.,
Shevchuk K. Z., Komar O. O., Ivasiuk L. V.*

Abstract. The incidence of congenital malformations and chronic diseases of the digestive system has increased for the recent years. A special place in the occurrence of digestive system pathology belongs to individual anatomical variability and abnormalities of the colon development. At the present stage of the fetal surgery development there is a need for further elucidation of age and individual anatomical variability of the colon in human fetuses of different ages, as well as of the morphological prerequisites for the possible occurrence of its birth defects.

The purpose of the study was to elucidate the various anatomy of the colon in human fetuses aged 6-7 months.

Materials and methods. A macroscopic study of the typical and various anatomy of the colon was carried out on 18 specimens of human fetuses with 186.0-270.0 mm of crown-rump length (CRL) by means of anatomical preparation and morphometry.

Results and discussion. The study found some variants of the topography of the parts (transverse, descending and sigmoid ones) of the colon in 6-7 month old fetuses. A fetus with 208.0 mm of CRL had parts of the sigmoid colon various in shapes (loop-like, "S" and "C"-shaped ones) and the P-shaped sigmoid colon of width of CRL 260.0 mm had an atypical topography and variant structure of the parts of the colon, in particular, the transverse colon was composed of the right and left upper and lower loops. In this case the descending colon occupied the umbilical region and, partly, the left iliac fossa, while the proximal and distal loops of the sigmoid colon were located in the region of the left and right iliac fossa respectively.

The places of transition of the colon parts vary as well. In particular, in a fetus with 208.0 mm of CRL, the transition of the lower colon into the sigmoid colon was identified by 28.0 mm above the anterior superior iliac spine. In a fetus with 260.0 mm of CRL, the transition of the transverse colon into the descending colon was identified by 15.0 mm below the inferior extremity of the left kidney. In the fetuses with 215.0 and 260.0 mm of CRL, the transition of the sigmoid colon into the rectum was identified to the right of the midsagittal plane.

Conclusions. Syntopical interactions are intensively manifested in the fetal period of human ontogenesis, as evidenced by the variability of the shape and position of the colon parts in fetuses of both the same and different age groups.

In some experimental 6-7 month fetuses there was a variability of both topography and shape of the colon individual parts, which became a morphological prerequisite for the possible occurrence of their malformations.

At this stage of development, the formation of the colon continues correlating with the morphogenesis of other organs of the abdominal cavity and pelvis. An aggregate of findings on the development of the shape and topography of the colon individual parts in human fetuses of different ages must be taken into account by fetal and neonatal surgeons during surgical interventions.

Keywords: descending colon, transverse colon, sigmoid colon, fetus, variability, human.

Стаття надійшла 15.02.2018 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs03.03.053

УДК 616.379-008.64:616.132-076.4]-092.9

*Цитовський М. Н., Кривко Ю. Я.,
Матешук-Вацеба Л. Р., Дмитрієв Г. М.*

УЛЬТРАСТРУКТУРНІ ЗМІНИ СТІНКИ АОРТИ ЗА УМОВ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО СТРЕПТОЗОТОЦИНІНДУКОВАНОГО ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, кафедра нормальної анатомії, Україна

lvatseba@gmail.com

Метою даного дослідження було встановити ультраструктурні особливості ланок гемомікроциркуляторного русла стінки аорти білого щура в нормі та в динаміці перебігу експериментального цукрового діабету. За допомогою методу електронної мікроскопії встановлено, що стінка аорти білого щура побудована з трьох шарів – внутрішнього, представленого ендотеліальними клітинами, підендотеліальним шаром та внутрішньою еластичною мембраною; середнього, який складається з еластичних вікончастих мембран; зовнішнього-адвентиційного шару. Останній утворений пухкою сполучною тканиною з невеликою кількістю еластичних волокон, м'язових клітин та макрофагів. Судини гемомікроциркуляторного русла беруть свій початок від судин, розташованих в адвентиції, проникають зовнішню третину середнього шару і розгалужуються між зовнішнім та середнім шарами стінки аорти. Перші ультраструктурні зміни в організації стінки аорти та ланок її гемомікроциркуляторного русла спостерігаються вже за два тижні перебігу стрептозотоциніндукованого цукрового діабету і нарастають протягом наступних термінів експерименту. Деструктивні зміни при цукровому діабеті проявляються перебудовою ультраструктури усіх шарів стінки аорти. Питання «бути, чи не бути» атеросклерозу на тлі розвитку цукрового діабету вирішується взаємодією дисліпопротеїдемії атерогенного характеру з судинною стінкою. Важливе місце в цих процесах займає ендотелій. Складні функціонально-адаптаційні можливості ендотелію забезпечують підтримання гомеостазу стінки судин на певному рівні і попереджують uszkodження клітин і волокон. Втрати цих механізмів призводить до порушення проникності судини, а саме компонентів плазми крові, та розвитку атеросклерозу або артерioskлерозу, в залежності від фактору, що викликає це uszkodження. Одними з ключових питань патогенезу атеросклеротичного ураження судинної стінки при цукровому діабеті є аналіз механізмів та

шляхів транспорту атерогенних ліпопротеїдів в судинну стінку через ендотелій, який виступає єдиним клітинним бар'єром між плазмою крові та інтимою судини. При поглибленому вивченні ультраструктури еластичного компоненту середнього шару аорти, спостерігалась втрата нормальної еластичної архітектури медії аорти. Були виявлені дезорганізовані та невпорядковані еластичні волокна, які з'єднують пластинчасті одиниці, що викликало локальне ослаблення стінки аорти. Робота є основою для подальших досліджень і морфологів, і клініцистів щодо розробки в перспективі нових методів діагностики, профілактики та лікування діабетичних ангіопатій у хворих на цукровий діабет.

Ключові слова: аорта, ультраструктура, цукровий діабет, щурі Вістар.

Зв'язок роботи, з науковими програмами, планами, темами. Стаття є фрагментом НДР «Структура органів та їх кровоносного русла в онтогенезі, під дією лазерного опромінення та фармацевтичних засобів, при порушеннях кровопостачання, реконструктивних операціях та цукровому діабеті», № державної реєстрації 0110U001854.

Вступ. Актуальність проблеми ЦД зумовлена значною поширеністю захворювання, а також тим, що він є основою для розвитку складних супутніх захворювань і ускладнень, ранньої інвалідизації та смертності [1, 3], є основним незалежним фактором ризику у розвитку серцево-судинних захворювань, що в свою чергу, безумовно прискорює розвиток атеросклерозу. Згідно даних Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) та Міжнародної Діабетичної Федерації (IDF), чисельність хворих на ЦД в світі у 1985 р. складала 30 млн. осіб серед дорослого населення віком 20–79 років; у 1995 р. – сягнула 135 млн. населення, у 2000 р. зросла до 150,9 млн. (4,6%), в 2003 р. – 194 млн. (5,1%), у 2010 р. – 285 млн. (6,4%), у 2011 р. – 366 млн. (8,3%), 2012 р. – 371 млн. (8,3%), а у 2013 р. –

382 млн. (8,3%), у 2017 р. – 425 млн. (8,5%) хворих на ЦД [3, 4, 7, 10, 15]. Прогнозується, що до 2030 р. кількість хворих на ЦД збільшиться до 552 млн. (9,9% або 1 хворий на ЦД на 10 здорових дорослих), а до 2035 р. – до 592 млн. (10,1%) [1, 2]. Одним з перших органів, який приймає «бій» з проявами ЦД є аорта, з залученням всіх її шарів, а також кровоносних судин мікроциркуляторного русла. Незважаючи на глибоке клінічне значення судинної патології у хворих на ЦД, наше розуміння відносно вкладу резистентності до інсуліну та гіперглікемії в атерогенезі не є повним. Незрозумілими лишаються молекулярні та клітинні зв'язки. Одним із перспективних напрямів дослідження змін ультраструктури органів за умов ЦД є використання експериментальних моделей [3].

Тому вивчення будови стінки аорти та ланок її ГМЦР в нормі та в динаміці перебігу експериментального ЦД на ультраструктурному рівні є актуальним до сьогоднішнього дня.

Метою дослідження було вивчення на ультраструктурному рівні морфології стінки аорти в нормі і стану кровоносних судин мікроциркуляторного русла аорти щура в динаміці перебігу експериментального стрептозототиніндукованого інсулінозалежного ЦД.

Матеріал і методи дослідження. Матеріалом дослідження були статеві зрілі білі щурі-самці масою 180-200 г лінії «Вістар» в кількості N=32. Всі тварини знаходились в умовах віварію. Утримання тварин та експерименти проводилися відповідно до положень «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментів та інших наукових цілей» (Страсбург, 2005), Закону України «Про захист тварин від жорстокого поводження» (2006, ст. 26), «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах», ухвалених П'ятим національним конгресом з біоетики (Київ, 2013).

Експериментальний ЦД викликали шляхом одноразового внутрішньоочеревинного введення стрептозототину фірми «Sigma» із розрахунку 7 мг на 100 г маси тіла (приготованому на 0,1 моль цитратному буфері, pH = 4,5). Контроль – інтактні білі щурі лінії «Вістар» такої ж ваги, статі, віку. Розвиток ЦД протягом 2 тижнів контролювали за зростанням рівня глюкози в крові, яку вимірювали глюкозооксидазним методом. Дослідження проводили з другого тижня експерименту на тваринах з рівнем глюкози понад 13,48 ммоль на 1 л. У роботі використовували 3 групи тварин: 1) n=8 (5+3 контрольні) з ЦД, що розвинувся (2 тижнів після введення стрептозототину); 2) n=8 (5+3 контрольні) з ЦД, що розвинувся (4 тижнів після введення стрептозототину); 3) n=16 (10+6 контрольних) з ЦД, що розвинувся (6-8 тижнів після введення стрептозототину).

При виконанні роботи використовувався метод електронної мікроскопії. Тварину виводили з експерименту шляхом передозування внутрішньоочеревинного наркозу з використанням тіопенталу натрію (з розрахунку 25 мг/кг). Відразу після смерті тварини здійснювався забір і стандартне проведення матеріалу для електронної мікроскопії. Матеріалом для електронномікроскопічного дослідження слугували шматочки висхідного відділу, дуги та низхідного відділу аорти. Ультратонкі зрізи готували на ультрамикротомі УЖТП-3 за допомогою скляних ножів. Для дослідження відбирали стрічки зрізів сріблястого або ніжно-цитринового кольору. Зрізи контрастували спочатку в 2% розчині уранілу ацетату, а потім цитрату свинцю. Вивчення і фотографування матеріалу проводили за допомогою мікроскопа УЕМВ-100 К при напрузі прискорення 75 кВ і збільшенні на екрані мікроскопа 1000-12400.

Результати досліджень та їх обговорення.

Перші прояви ангіопатій в структурах стінки аорти та ланках її ГМЦР виявляються вже за два тижні перебігу стрептозототиніндукованого ЦД.

Характерний для ЦД розвиток атеросклеротичних змін в стінці судин, насамперед обумовлений надлишковим проникненням в ендотелій білків плазми, яка містить ліпопротеїди низької щільності та їх накопичення в субендотеліальному просторі. Крім того, має місце вибіркове захоплення внутрішньою оболонкою судин моноцитів. Цей процес прискорюється при гіперліпемії. Гемодинамічний тиск сприяє ушкодженню ендотеліальної вистилки, а насамперед її глікокаліксу [2, 4, 7, 8, 9, 10].

На ранніх стадіях перебігу експериментального ЦД ми спостерігали початкові процеси руйнування глікокаліксу, розширення міжендотеліальних просторів, підвищення проникності інтими для ліпопротеїдів, проліферацію інтимоцитів (рис. 1).

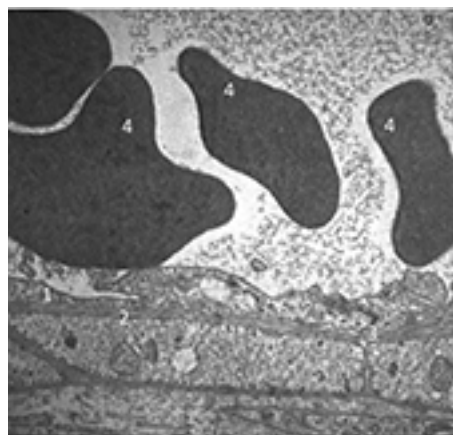


Рис. 1. Просвіт стінки аорти білого щура через 2 тижні перебігу експериментального стрептозототиніндукованого ЦД. Електронна мікрофотографія. Зб.: $\times 4000$:

1 – ендотеліальний шар; 2 – базальна мембрана;
3 – фенестри; 4 – еритроцити

Моноцити прикріплені до ендотелію, в місцях формування атероматозної бляшки відбувається експресія адгезивних молекул та продукція речовин, по типу селектинів, інтегринів та інтерлейкінів [11]. Вище згадані адгезивні молекули сприяють агрегації тромбоцитів та лімфоцитів, що в подальшому призводить до ушкодження ендотеліального шару, а фактори росту, що продукуються тромбоцитами, сприяють проліферації та активації секреторної активності гладких міоцитів. В субендотеліальному шарі моноцити диференціюються в макрофаги (рис. 2).



Рис. 2. Середня оболонка стінки аорти білого щура через 2 тижні перебігу експериментального стрептозотозиндукованого ЦД. Електронна мікрофотографія. 36.: × 4000:

1 – ядро фібробласта; 2 – деструкція еластичних волокон; 3 – динамічне руйнування колагенових волокон

Макрофаги збільшуються в розмірах, що призводить до зростання в їх складі клітинного білка, посилення процесів піноцитоза та фагоцитоза, підвищення утворення супероксидних аніонів, ферментів тощо. Крім того, спостерігаються процеси посиленого синтезу активних ліпідів, з'являються піноподібні клітини [4, 5]. З боку гладких міоцитів відмічаємо захват плазмених ліпідів та холестерину, і також перетворення в піноподібні клітини.

Вже починаючи з 4-го тижня перебігу експериментального ЦД ми відмічали розвиток стадії ліпоїдоза, з характерною для неї вогнищевою інфільтрацією ліпідами та ліпопротеїдами інтими, що призводить до появи жирових плям та смужок. Накопичення ліпідів спостерігалось в гладких міоцитах та макрофагах, які, як було вже сказано вище, отримали назву піноподібних або ксантомних клітин. Крім того, ліпідні включення візуалізуються й в ендотелії, що свідчить про інфільтрацію інтими ліпідами плазми крові. Еластичні мембрани набряклі та зруйновані. Ендотелій, що вкриває жирові смужки, стоншений, з ділянками випинання над скупчен-

ням піноподібних клітин, при цьому деякі з них щільно прилягають до клітин ендотеліального шару. Ліпіди зазвичай розташовані внутрішньоклітинно, а піноподібні клітини без явищ некрозу. Відмічається міграція гладких міоцитів в субендотеліальний простір, де відбувається захоплення деяких ліпопротеїдів з наступним перетворенням в біполярні ліпідні включення. Жирові смужки не створюють перепон кровотоку (рис. 3).

На пізніх термінах перебігу експериментального ЦД (через 6 і 8 тижнів експерименту) в стінці аорти нарастають явища прогресування атеросклеротичних змін.

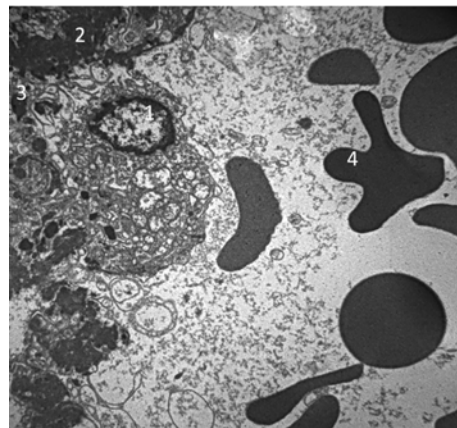


Рис 3. Деструкція внутрішньої оболонки аорти через 4 тижні перебігу експериментального стрептозотозиндукованого ЦД. Електронна мікрофотографія. 36.: × 4000:

1 – ядро макрофага; 2 – ендотеліоцит; 3 – формування ліпідної бляшки

Піноподібні клітини некротизують з вивільненням жирових компонентів та формуванням атеросклеротичної бляшки. Така загибель піноподібних клітин зумовлена цитотоксичною дією частинок ліпопротеїдів низької щільності, які накопичуються в інтимі аорти з утворенням грануломатозних вогнищ, до складу яких входять макрофаги, лімфоцити та багатоядерні клітини. Відбувається проліферація гладких міоцитів та синтез останніми сполучної тканини, яка в свою чергу оточує ліпідні маси, тим самим ізолюючи їх від сусідніх тканин. Серед аморфної речовини подекуди зустрічаються кристали холестерину, залишки сполучнотканинних волокон, детрити піноподібних клітин.

При електронній мікроскопії в середньому шарі стінки аорти виявляли ознаки втрати мікрофібрилярного компонента або заміщення аморфного компонента глибокими осміофільними включеннями з порушенням контакту з колагеновими фібрилами. В оточенні еластичних волокон і в основній речовині міжмембранних просторів переважали незрілі неорієнтовані колагенові фібрили з

осміофільно фібриноїдною дегенерацією і зникненням періодичності волокон, а також з'являлися поля повстяних мікрофібрил (рис. 4).

Зміни з боку гладких міоцитів були вогнищевими, а також у вигляді набряку і жирової дистрофії в цитоплазмі. Найбільші їхні зміни спостерігалися в середній і зовнішній частинах медії, де кількість була різко знижена, вони набували вигляду клітин-тіней, піддавалися некрозу з формуванням зон «клітинного спустошення». Електронно-мікроскопічно в міжмембранних просторах при втраті повздовжньої орієнтації гладком'язових клітин виявляються симпласти з тісним контактом базальних мембран і відтискуванням скорочувальних фібрил саркоплазми до периферії, їх фокальними некрозами у вигляді зон безструктурної осміофілії, з вакуолізацією мітохондрій, гладкої та зернистої сіток і появою клітин-тіней при дифузійній осміофілії саркоплазмою з невиразними органелами. У саркоплазмі окремих гладких міоцитів відзначалися ознаки гіперплазії гранулярної сітки з вузькими субмембранними зонами скорочувальних фібрил, що вказують на підвищену функціональну активність так званих клітин метаболічного типу.

Через 2 тижні перебігу експериментального ЦД з боку судинного компоненту ГМЦР стінки аорти ми спостерігали наступні зміни. Просвіти капілярів набувають неправильної форми, ендотеліоцити набрякли, з характерним випинанням в просвіт судини електроннощільних ядер (рис. 5).

Ядра набувають надмірно видовженої форми, з формуванням ядерної оболонкою численних випинів та інвагінацій. Без'ядерні ділянки ендотеліоцитів стоншені. Підвищується електроннооптична щільність капілярів, а кількість органел спадає. Цілини між сусідніми ендотеліоцитами розширені.

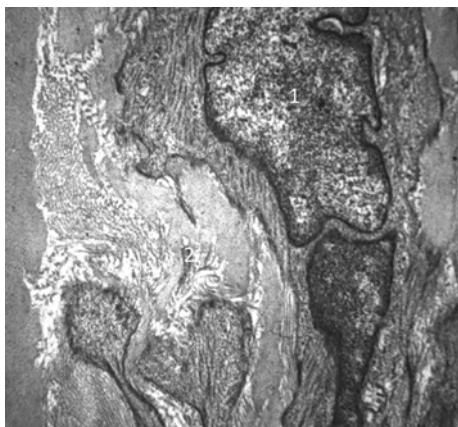


Рис. 4. Деструкція середньої оболонки аорти через 6 тижні перебігу експериментального стрептозотоніндукованого ЦД. Електронна мікрофотографія. 36.: × 4000:

1 – фібробласт; 2 – руйнування еластичних та колагенових волокон

Плазмолема формує поодинокі випини в просвіт капілярів.

Відмічається набряк і, як наслідок, потовщення базальної мембрани, яка втрачає чіткі зовнішні контури при збереженні своєї суцільності. Зв'язок перицитів з базальною мембраною збережений, але подекуди спостерігається його відшарування. Пучки колагенових волокон розпушені, з відшаруванням одного від другого проміжками аморфної речовини. Біля гемокапілярів виявляються мастоцити та набряк інтерстицію. Просвіти артеріол стінки аорти в цей термін експерименту трохи звужені. Спостерігається пошкодження деяких ендотеліоцитів артеріол, потовщення базальної та внутрішньої еластичної мембран, нечіткість контурів останніх. Ядра гладких міоцитів набувають паличкоподібної форми, контури їх рівні. Просвіти венул дещо розширені, структура стінки збережена.

Через 4 тижні перебігу експериментального ЦД в капілярах стінки аорти спостерігається часткове злушення ендотеліального шару і, як наслідок, часткове оголення базальної мембрани. Ядра ендотеліоцитів зруйновані, з випинанням у просвіт капілярів. Явища набряку судинної стінки посилюються, спостерігається потовщення та розволокнення базальної мембрани. В артеріолах, на периферії ендотеліоцитів виявляють пори. Цитоплазма гладких міоцитів характеризується середньою електроннооптичною щільністю, пучки міофібрил частково деструктуризовані. В адвентиційній оболонці артеріол спостерігається набряк та потовщення. Визначається значна кількість аморфної речовини між колагеновими волокнами. Просвіти венул набувають неправильної, подекуди зірчастої форми. В дрібних венулах стінки аорти зустрічаються пристілкові тромби.

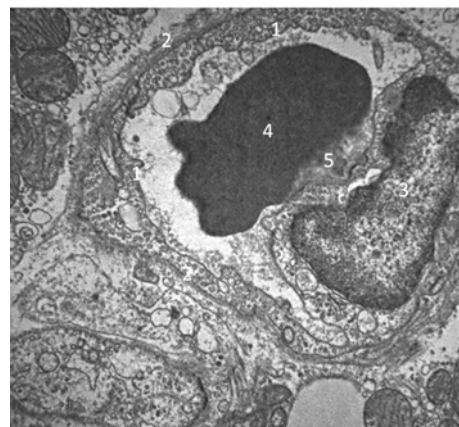


Рис. 5. Капіляр адвентиційної оболонки стінки аорти білого щура через 2 тижні перебігу експериментального стрептозотоніндукованого ЦД. 36.: × 4000:

1 – ендотеліальний шар; 2 – базальна мембрана; 3 – ядро ендотеліоцита; 4 – еритроцит; 5 – місце формування тромба

Через 6 тижнів перебігу експериментального ЦД спостерігаються явища руйнації значної кількості капілярів. Просвіт збережених капілярів звужений. В цих судинах ядра ендотеліоцитів надмірно видовжені, з конденсованим хроматином, ядерця відсутні (рис. 6).

У цитоплазмі ендотеліоцитів спостерігається зменшення кількості органел, мікропіноцитозні міхурці часто відсутні. Плазмолема утворює виступи в просвіт мікросудин. Базальна мембрана потовщена, без чітких границь. Ядра перичитів набувають видовженої форми з дрібними інвагінаціями, хроматин однорідний. Просвіти артеріол виповнені елементами крові. Зміни в стінці артеріол виявляються потовщенням ендотеліоцитів, великою кількістю органел в їх цитоплазмі, а саме мітохондрій та вільних рибосом, наявні центріолі. Ядерна оболонка утворює численні дрібні випини. Конденсований хроматин має дрібнозернистий вигляд. В гладких міоцитах середнього шару артеріол цитоплазма частково деструктуризована, середньої електроннооптичної щільності. Ділянки прикріплення міофібрил подекуди збережені.

Глибокими деструктивними змінами всіх ланок ГМЦР характеризується 8-й тиждень перебігу експериментального ЦД. Виявляються явища гіпоксії тканини, характерною ознакою якої є набування у збережених ендотеліоцитах стовпчастого стояння (рис. 7).

Глибоко в просвіт капіляра виступають ядромісні ділянки ендотеліоцитів. Плазмолема утворює довгі, подекуди закручені відростки, які випинаються у просвіт капіляра. Між суміжними, збереженими ендотеліоцитами міжклітинні щілини звужені, в апікальних та базальних контактах ендотеліоцитів

визначаються десмосоми. Електроннооптична щільність цитоплазми висока. Спостерігається набряк мітохондрій, частина їх з деструктивними кристами та пошкодженими мембранами. В цитоплазмі виявляються округлої форми електроннооптично щільні тільця. В ендотеліоцитах практично відсутні мікропіноцитозні міхурці, що свідчить про зменшення трансендотеліального транспорту. В ендотеліоцитах наявні ядра видовженої форми, ядерця відсутні. Містять конденсований хроматин, ядерні пори розширені. Для базальної мембрани характерне чергування ділянок зниженої та підвищеної електроннооптичної щільності, набряк перичитів. Їхні ядра електроннощільні, з деструктивним хроматином. Мітохондрії мають зруйновані кристи, ядерця не візуалізуються.

Капіляри відокремлені від оточуючих тканин прошарком гідрофільної аморфної речовини, що свідчить про значне зниження трофіки.

Висновок. В результаті проведеного нами дослідження були встановлені електронномікроскопічні особливості будови стінки аорти білого щура в нормі та в динаміці перебігу експериментального стрептозототиніндукованого цукрового діабету. Через 4 тижні перебігу стрептозототиніндукованого цукрового діабету виявлено глибокі зміни (формування атеросклеротичних бляшок, розширення міжендотеліальних просторів, утворення піноподібних клітин, вогнищева інфільтрація ліпідами внутрішньої оболонки стінки аорти, набряк еластичних мембран, міграція гладких міоцитів в субендотеліальний простір, втрата мікрофібрилярного компоненту, фібриноїдна дегенерація волокон, набряк ендотеліоцитів судин гемомікроциркуляторного русла, випинання електроннощільних ядер в

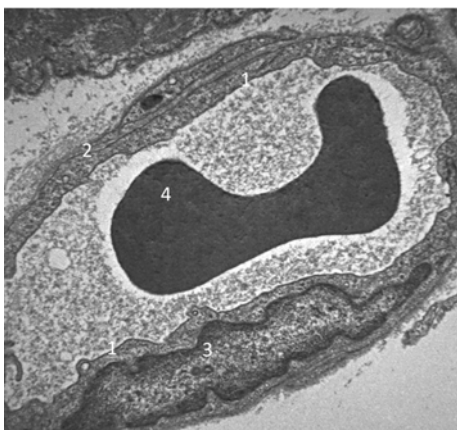


Рис. 6. Капіляр адвентиційної оболонки стінки аорти білого щура через 6 тижнів перебігу експериментального стрептозототиніндукованого ЦД. Зб.: $\times 4000$:

- 1 – ендотеліальний шар; 2 – базальна мембрана;
- 3 – видовженої форми ядро ендотеліоцита з інвагінацією ядерної оболонки; 4 – еритроцит

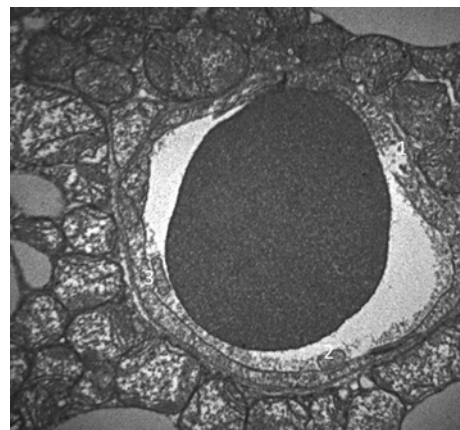


Рис. 7. Капіляр адвентиційної оболонки стінки аорти білого щура через 8 тижнів перебігу експериментального стрептозототиніндукованого ЦД. Зб.: $\times 4000$:

- 1 – оголення базальної мембрани; 2 – стовпчасте стояння ендотеліоцита; 3 – десквамція фрагмента ендотеліоцита в просвіт капіляра

просвіт мікросудин, потовщення розшарування (декуди оголення) базальної мембрани) стінки аорти та судин її гомомікроциркуляторного русла, що засвідчили розвиток макро- та мікропатії.

Перспективи наукового пошуку. Отримані нові дані щодо змін будови стінки аорти та ланок її

гемомікроциркуляторного русла, вивчених на експериментальній моделі цукрового діабету на різних термінах, можуть мати практичне застосування у майбутніх дослідженнях, слугувати розробці нових діагностичних та профілактичних заходів щодо даної патології.

References

1. Tsytoivskyi MN. Statystychnyi, klinichniy ta morfolohichniy aspekty vplyvu tsukrovoho diabetu na stan sertsevo-sudynnoi systemy. *Naukovyi visnyk Uzhhorodskoho universytetu. Seriya Medytsyna*. 2017; 1 (55): 168-77. [Ukrainian]
2. Saltykov BB, Velikov VK. Dinamicheskoe morfolohicheskoe nablyudeniye za razvitiem diabeticheskoy mikroangiopatii. *Arkhirv patologii*. 2000; 6: 42-6. [Russian]
3. Kikhtyak OP, Skrypnyk NV. Moshlyvosti vidtvorennya tsukrovoho diabetu v eksperymenty. *Eksperymentalna ta klinichna fiziologiya ta biokhimiya*. 2004; 2: 118-20. [Ukrainian]
4. Yarek-Martynova IR, Shestakova MV. Sakharnyy diabet i endotelialnaya disfunktsiya. *Sakharnyy diabet*. 2004; 2: 48-52. [Russian]
5. Novikova EG, Titova GP, Galankina IE. Morfolohicheskie izmeneniya stenki aorty pri rasslaivayushchey anevrizme. *Arkhirv patologii*. 2013; 75 (6): 3-8. [Russian]
6. Yakovtsova II, Topchiy II, Danilyuk SV, Kirienko AN, Kirienko DA. Morfolohicheskie osobennosti stroeniya aorty, koronarnykh arteriy i miokarda pri khronicheskoy bolezni pochk. *ScienceRise. Medical science*. 2015; 12.3 (17): 66-71. [Russian]
7. Soguyko YuR, Krivko YuYa, Krikun EN, Novikov OO. Morfofunktsionalnaya kharakteristika pecheni krysa v norme i pri sakharnom diabete v eksperimente. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya: elektron nauch zhurn*. 2013; 1: 1-7. Available from: <http://dspace.bsu.edu.ru/handle/123456789/7642>. [Russian]
8. Mateshuk-Vatseba LR, Sultan RYa. Osoblyvosti ultrastrukturnoi orhanizatsiyi epiteliyu slyzovoi obolonky yazyka za umov tsukrovoho diabetu v eksperymenty. *Naukovyi visnyk Uzhhorodskoho universytetu. Seriya Medytsyna*. 2016; 1: 24-8. [Ukrainian]
9. Hagan PG, Nienaber CA, Isselbacher EM, Bruckman D, Karavite DJ, Russman PL, et al. The international registry of acute aortic dissection (IRAD): new insights into an old disease. *JAMA*. 2000 Feb 16; 283 (7) :897-903. PMID: 10685714
10. Kemm AD, Lyusher TF, Serrius PV, Eds. *Bolezni serdtsa i sosudov. Rukovodstvo Evropeyskogo obshchestva kardiologov*: per s angl Shlyakhto EV. Moskva: GEOTAR-Media; 2011. 1480 c. [Russian]
11. Herrera RN, Miotti JA, Pereyra AS, Lobo MV, Ibarra MT, Tomé Guzmán AF. Marfan syndrome association with aortic dissection, venous thromboembolism and hyperhomocysteinemia. *Medicina (B Aires)*. 2012; 72 (6): 478-80.
12. Cury M, Zeidan F, Lobato AC. Aortic disease in the young: genetic aneurysm syndromes, connective tissue disorders, and familial aortic aneurysms and dissections. *Int J Vasc Med*. 2013 Jan 14; 2013: 267215. PMID: 23401778. PMCID: PMC3557640. DOI: 10.1155/2013/267215
13. Wang L, Zhang J, Fu W, Guo D, Jiang J, Wang Y. Association of smooth muscle cell phenotypes with extracellular matrix disorders in thoracic aortic dissection. *J Vasc Surg*. 2012 Dec; 56 (6): 1698-709. PMID: 22960022. DOI: 10.1016/j.jvs.2012.05.084
14. Nakashima Y, Shiokawa Y, Sueishi K. Alterations of elastic architecture in human aortic dissecting aneurysm. *Lab Invest*. 1990; 62 (6): 751-60. PMID: 2359259

УДК 616.379-008.64 :616.132-076.4]-092.9

УЛЬТРАСТРУКТУРНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ СТЕНКИ АОРТЫ В УСЛОВИЯХ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО СТРЕПТОЗОТОЦИНИНДУЦИРОВАННОГО САХАРНОГО ДИАБЕТА Цитовский М. Н., Кривко Ю. Я., Матешук-Вацеба Л. Р., Дмитриев Г. М.

Резюме. Целью нашего исследования было установить ультраструктурные особенности звеньев гомомікроциркуляторного русла стенки аорты белой крысы в норме и в динамике протекания экспериментального сахарного диабета. С помощью метода электронной микроскопии установлено, что стенка аорты белой крысы состоит из трёх слоев – внутреннего, представленного эндотелиальными клетками, подэндотелиальным слоем и внутренней эластичной мембраной; среднего, который состоит из эластичных окончатых мембран; наружного - адвентициального слоя. Последний образован рыхлой соединительной тканью с небольшим количеством эластических волокон, мышечных клеток и макрофагов. Сосуды гомомікроциркуляторного русла берут свое начало от сосудов, расположенных в адвентиции, пронизывают внешнюю треть среднего слоя и разветвляются между наружным и средним слоями стенки аорты. Первые ультраструктурные изменения в организации стенки аорты и звеньев ее гомомікроциркуляторного

русла наблюдаются уже через две недели протекания стрептозотоциноиндуцированного сахарного диабета и нарастают в течение следующих сроков эксперимента. Деструктивные изменения при сахарном диабете проявляются перестройкой ультраструктуры всех слоев стенки аорты. Вопрос «быть или не быть» атеросклерозу на фоне развития сахарного диабета решается взаимодействием дислипидемии атерогенного характера с сосудистой стенкой. Важное место в этих процессах занимает эндотелий. Сложные функционально-адаптационные возможности эндотелия обеспечивают поддержание гомеостаза стенки сосудов на определенном уровне и предупреждают повреждение клеток и волокон. Потеря этих механизмов приводит к нарушению проницаемости сосуда, а именно компонентов плазмы крови, и развитию атеросклероза или артериосклероза, в зависимости от фактора, вызывающего это повреждение. Одними из ключевых вопросов патогенеза атеросклеротического поражения сосудистой стенки при сахарном диабете является анализ механизмов и путей транспорта атерогенных липопротеидов в сосудистую стенку через эндотелий, который выступает единственным клеточным барьером между плазмой крови и интимой сосуда. При углубленном изучении ультраструктуры эластичного компонента среднего слоя аорты, наблюдалась потеря нормальной эластичной архитектуры медиа аорты. Были обнаружены дезорганизованные и неупорядоченные эластичные волокна, которые соединяют пластинчатые единицы, что вызвало локальное ослабление стенки аорты. Работа является основой для дальнейших исследований и морфологов, и клиницистов при разработке в перспективе новых методов диагностики, профилактики и лечения диабетических ангиопатий у больных сахарным диабетом.

Ключевые слова: аорта, ультраструктура, сахарный диабет, крысы Вистар.

UDC 616.379-008.64 :616.132-076.4 J-092.9

Ultrastructural Changes of the Aortic Walls in Conditions of Experimental Streptozotocin Induced Diabetes

Tsitovskiy M. N., Kryvko Iu. Ia., Mateshuk-Vatseba L. R., Dmytriv H. M.

Abstract. *The purpose of our study was to determine the ultrastructural peculiarities of the haemomicrocirculatory pathways of the aortic walls of the albino rat in the norm and in the course of experimental diabetes mellitus (DM).*

Materials and methods. Using the method of electron microscopy, it was established that the aortic wall is composed of three tissue layers: the inner layer represented by the endothelial cells, the sub-endothelial layer, and the internal elastic membrane; medial layer which consists of the external elastic membrane/lamina; and the external (outer) layer -adventitia. The latter is formed by the loose fibrous connective tissue with a small amount of collagen fibers, muscle cells and macrophages. Haemomicrocirculatory pathway vessels (HPV) start from the blood vessels located in the adventitia, penetrate the outer third of the medial layer and branch out between the outer and medial layers of the aortic wall.

Results and discussion. The first ultrastructural changes in the organization of the aortic wall and its parts of the HPV are observed after two weeks of the onset of streptozotocin induced diabetes and are gradually increasing with time. Destructive changes in diabetes are manifested by the restructuring of the ultrastructure of all layers of the aortic wall. The question "to be or not to be" for atherosclerosis is predetermined by the interaction of dislipoproteinemia of an atherogenic nature with the vascular wall. Endothelium plays an important role in these processes. Complex functional-adaptive features of the endothelium provide support of vascular homeostasis at a certain level and prevent damage to cells and fibers. Loss of these mechanisms leads to a violation of the vessel's permeability, namely, by the components of plasma, and the development of atherosclerosis or arteriosclerosis, depending on the factor causing this damage. One of the key issues in the pathogenesis of atherosclerotic lesions of the vascular wall in diabetes is the analysis of the mechanisms and routes of transport of atherogenic lipoproteins in the vascular wall through the endothelium, which acts as the only cell barrier between blood plasma and intima of the vessel. Studying the ultrastructure of the elastic component of the aorta medial layer, there was observed a loss of normal elastic architecture of the aortic mediums.

Conclusions. Disorganized and disordered elastic fibers were found that linked the lumbar units, which caused a local weakening of the aortic wall. This work is the basis for further research of morphologists and clinicians regarding the development of new diagnostic, preventive and treatment methods for diabetic angiopathy in patients with diabetes. The study is a part of the research work of the Lviv National Medical University named after Danylo Halytsky on "Morphological peculiarities of the haemomicrocirculatory pathway of the aortic wall of the rat in norm and in experimental diabetes mellitus".

Keywords: aorta, ultrastructure, diabetes mellitus, Wistar rat.

Стаття надійшла 02.03.2018 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs03.03.060

УДК 616.12–008.46–07

Андреева Я. О.

ВАРІАБЕЛЬНІСТЬ СЕРЦЕВОГО РИТМУ У ХВОРИХ З ОЖИРІННЯМ ТА СЕРЦЕВОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ ІЗ ЗБЕРЕЖЕНОЮ ФРАКЦІЄЮ ВИКИДУ

ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України»

andryana08@gmail.com

Метою нашого дослідження стало дослідити зміни варіабельності серцевого ритму у хворих з серцевою недостатністю зі збереженою фракцією викиду, підвищеною вагою тіла та ожирінням різного ступеня.

Матеріали і методи: Обстежено 127 осіб з ожирінням або надмірною вагою тіла (68 чоловіків та 59 жінок) та серцевою недостатністю зі збереженою фракцією викиду, які склали основну групу. Усім учасникам дослідження проведено загальноклінічне обстеження, ехокардіографія, добове моніторування ЕКГ, визначення N-термінального фрагменту попередника мозкового натрійуретичного пептиду.

Результати. Спостерігалось достовірне збільшення спектральних показників LF у денний час у пацієнтів з надмірною вагою та ожирінням 1 ступеня. LF знижувався при збільшенні ступеня ожиріння. Достатнього зниження спектральних показників VLF, LF, LFN у нічний час у обстежених пацієнтів не відбувалось. При проведенні однофакторного регресійного аналізу встановлено зв'язки лише між показником SDNN і віком (ВШ 1,37 (0,97-1,71), $p < 0,05$), SDNN і IMT (ВШ 1,24 (0,92-1,49), $p < 0,05$) та SDNN і NTproBNP (ВШ 0,94 (0,82-1,22), $p < 0,05$).

Висновки. У хворих з серцевою недостатністю зі збереженою фракцією викиду та ожирінням 1 ступеня або надмірною вагою тіла у порівнянні зі здоровими особами спостерігається зниження тону парасимпатичної вегетативної нервової системи і збільшення тону симпатичної вегетативної ланки. При збільшенні ступеня ожиріння відбувається прогресуюче зниження активності обох ланок вегетативної нервової системи. При проведенні

однофакторного регресійного аналізу встановлено взаємозв'язки між показником SDNN і віком, IMT, NTproBNP.

Ключові слова: серцева недостатність, ожиріння, варіабельність серцевого ритму.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дана робота є фрагментом планової науково-дослідної роботи кафедри терапії, фізіотерапії, курортології і профпатології ДЗ «ЗМАПО МОЗ України» «Розробка ефективного комплексу фармакологічного і відновлювального лікування у хворих кардіологічного та гастроентерологічного профілю», № держ. реєстрації 0114U002601.

Вступ. Ожиріння вважається однією з найбільш актуальних проблем охорони здоров'я у всьому світі, поширеність якого різко зросла в останні роки і набула характер епідемії [3]. У 1997 році ВООЗ визнала ожиріння неінфекційною епідемією XXI століття в зв'язку з широкою поширеністю, високим ризиком розвитку серцево-судинної патології, ранньої інвалідизацією і передчасної смертю хворих. В Україні, за найскромнішими підрахунками, від зайвої ваги страждає кожна четверта жінка і кожен шостий чоловік [2]. Ожиріння є незалежним фактором ризику розвитку і прогресування серцевої недостатності (СН) [7].

Незважаючи на значні успіхи у вивченні патофізіології СН та істотний прогрес у галузі фармакотерапії, це захворювання все ще залишається найпоширенішою причиною розвитку ускладнень і смертності [5]. Згідно з даними великих епідеміологічних досліджень СН може формуватися і при

нормальній фракції викиду (ФВ) лівого шлуночка (ЛШ). При цьому питома вага пацієнтів, які страждають СН зі збереженою ФВ ЛШ (СНзЗФВ), досягає половини від загальної чисельності хворих з СН [6]. Відповідно до сучасної моделі патогенезу СН при ожирінні, цей стан розглядають як патологію нейрогуморальних механізмів регуляції кровообігу [4]. Доведено, що автономна дисфункція, яка формується при ожирінні, є типовою ознакою хронічної СН (ХСН) та пов'язана з тяжкістю захворювання та прогнозом при ХСН [3]. Кількісно охарактеризувати активність симпатичного і парасимпатичного відділів вегетативної нервової системи можливо при аналізі варіабельності серцевого ритму (BCP) [4]. BCP у хворих з ХСН та ожирінням досліджено досить добре, але диференційованої оцінки стану BCP у хворих із СНзЗФВ не проводилась.

Метою даного дослідження стало дослідити зміни BCP у хворих з СНзЗФВ, підвищеною вагою тіла та ожирінням різного ступеня.

Матеріали і методи дослідження. Обстежено 127 осіб з ожирінням або надмірною вагою тіла (68 чоловіків та 59 жінок) та СНзЗФВ, які знаходились на стаціонарному лікуванні КУ «Центральна лікарня Комунального району м. Запоріжжя». Осіб з ендокринною, серцево-судинною, пульмонологічною та іншими клінічно значущими захворюваннями, пацієнтів, що приймали β -адреноблокатори було виключено з дослідження. До контрольної групи увійшли 25 осіб з нормальною вагою тіла та без будь-якої серцево-судинної патології (**табл. 1**).

Дослідження проведено відповідно до основних біоетичних норм Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації (2000, з поправками 2008). Протокол дослідження було затверджено етичним комітетом ДЗ "ЗМАПО МОЗ України". Письмова інформована згода була отримана у кожного учасника дослідження.

Усім учасникам дослідження проведено загальноклінічне обстеження з обов'язковим вимірюванням ваги та зросту. Індекс маси тіла (ІМТ) визначався як відношення маси тіла у кг до квадрату зросту у метрах ($\text{кг}/\text{м}^2$). Ступінь ожиріння оцінювався згідно з класифікацією ожиріння (WHO, 1995).

Визначення СНзЗФВ проводилось відповідно рекомендаціям Європейської асоціації кардіологів за результатами ехокардіографії та визначення N-термінального фрагменту попередника мозкового натрийуретичного пептиду.

Трансторакальна ехокардіографія була проведена за допомогою апарату Siemens ACUSON X300 з датчиком 1,75 МГц в М-модальному і двомірному

режимах в стандартних ехокардіографічних позиціях з використанням імпульсної доплерографії і кольорового доплерівського картування. Усі виміри проводились у М-режимі згідно з рекомендаціями Європейською асоціацією ехокардіографії (2014). Розраховувалась фракція викиду (ФВ). Оцінка трансмітрального кровотоку проводилась в режимі імпульсного доплера з верхівкової чотирикамерної позиції.

Визначення рівня N-термінального фрагменту попередника мозкового натрийуретичного пептиду у сироватці крові (NTproBNP). Проводилось іммуноферментним методом з використанням наборів «Вектор-Бест» (Росія).

Дослідження варіабельності серцевого ритму здійснили згідно з рекомендаціями, що були ухвалені робочою групою Європейського товариства кардіологів із вивчення даних статистичного та спектрального аналізу показників кардіоритмограми (1996) на апараті КардіоСенс (ХАІ-Медика, Україна). Програма автоматично розраховувала середню ($\text{ЧСС}_{\text{ср}}$), мінімальну і максимальну частоту серцевих скорочень (ЧСС_{max} , ЧСС_{min}) вдень і вночі, денну і нічну потужність спектрів дуже низьких (VLF), низьких (LF) і високих (HF) частот, виражені як в абсолютних, так і в нормалізованих одиницях (LFN, HFN), їх співвідношення (LF/ HF), а також повну потужність спектра (TP), стандартне відхилення сусідніх RR-інтервалів (SDNN), відсоток різниць між сусідніми RR-інтервалами, що відрізняються більш ніж на 50 мс (NN50) і корінь квадратний із середньої суми квадратів різниць між наступними RR-інтервалами (RMSSD), середню тривалість інтервалів RR (mRR).

Статистичний аналіз. Кількісні змінні представлено як середнє значення і стандартне відхилення середнього арифметичного ($M \pm SD$) за умови нормального розподілу. Категоріальні змінні були представлені у відсотках. Відмінності кожної змінної оцінювали за допомогою t-тесту Student для безперервних змінних та тесту χ^2 для категоричних

Таблиця 1 – Клінічна характеристика обстежених осіб

Показник	Основна група (n=127)	Контрольна група (n=25)
Вік, років	48,2 $\pm$ 8,7	41,2 $\pm$ 3,6
Чоловіки/жінки, осіб	68/59	13/12
ІМТ, $\text{кг}/\text{м}^2$	31,4 $\pm$ 2,2	22,8 $\pm$ 2,2
Окружність талії, см	104,6 $\pm$ 13,1	80,3 $\pm$ 6,9
Окружність стегон, см	128,2 $\pm$ 13,4	91,4 $\pm$ 6,3
ОТ/ОС, у.о.	0,86 $\pm$ 0,47	0,96 $\pm$ 0,09
ФВ, %	66,2 $\pm$ 4,3	69,4 $\pm$ 5,5
Артеріальна гіпертензія, %	87	-
Ішемічна хвороба серця, %	26	-

змінних. Співвідношення між параметрами оцінювалось за допомогою кореляційного аналізу Пірсона та однофакторного регресійного аналізу. Вважалося, що значення $P < 0,05$ вказують на статистично значущу різницю між групами. Розрахунки проводились за допомогою SPSS-програми за безпечення (версія 22.0; SPSS, Чикаго, IL).

Результати дослідження та їх обговорення.

Пацієнтів, в залежності від ІМТ, було поділено на 4 групи: 1 група (48 пацієнтів) – пацієнти з надмірною вагою тіла (ІМТ – 25 – 29,9 $\text{кг}/\text{м}^2$), 2 група (41 пацієнт) – 1 ступінь ожиріння (ІМТ 30 – 34,9 $\text{кг}/\text{м}^2$), 3 група (23 пацієнти) – 2 ступінь ожиріння (ІМТ 35 – 39,9 $\text{кг}/\text{м}^2$), 4 група (15 осіб) – ожирінням 3 ступеня (ІМТ $> 40 \text{ кг}/\text{м}^2$). Достовірної різниці у віці та статі між групами встановлено не було.

При аналізі показників варіабельності серцевого ритму встановлено наступні особливості (табл. 2).

У всіх пацієнтів з СНзЗФВ було зафіксовано підвищення показників $\text{ЧСС}_{\text{ср}}$, $\text{ЧСС}_{\text{мах}}$, $\text{ЧСС}_{\text{мін}}$ протягом доби. У всіх пацієнтів не відбувалось достатнього зниження ЧСС у нічний час. При цьому достовірні зміни ЧСС у денний час фіксувались тільки для пацієнтів з ожирінням 2 та 3 ступеня у порівнянні з показниками контрольної групи. SDNN та RMSSD у пацієнтів усіх груп були нижче від відповідних показників у контрольній групі як вдень, так і вночі, але достовірні зміни було зафіксовано лише у 3 та 4 групах ($p < 0,05$). Значення pNN50 у основній групі достовірно відрізнялось від показників контрольної групи у денний та нічний часи. Достовірне зниження pNN50 спостерігалось у 2, 3 та 4 групах. Найбільш виразні зміни pNN50 спостерігалось в нічний час. Реєструвалось патологічне збільшення показника LF як у денний, так і у нічний час. Достатнього зниження спектральних показників VLF, LF, LFN у нічний час в усіх групах спостереження не відбувалось ($p < 0,05$). Потужність спектрів високих частот в пацієнтів з СНзЗФВ та ожирінням була достовірно нижча у порівнянні з показниками контрольної групи. Також не фіксувалось достатнього підйому HF та HFN у нічний час на відміну від контрольної групи. Співвідношення LF/HF достовірно не відрізнялось у хворих з СНзЗФВ та ожирінням.

При кореляційному аналізі встановлено негативний кореляційний зв'язок віку з SDNN ($r = -0,426$, $p < 0,05$), RMSSD ($r = -0,287$, $p < 0,05$), HF ($r = -0,477$, $p < 0,05$) та позитивний кореляційний зв'язок зі співвідношенням LF/HF ($r = 0,392$, $p < 0,05$). ІМТ достовірно корелював з LF ($r = 0,331$, $p < 0,05$), HF ($r = -0,422$, $p < 0,05$), SDNN ($r = -0,426$, $p < 0,05$). Між ФВ та показниками ВСР у групах хворих з СНзЗФВ та ожирінням встановлено позитивний кореляцій-

ний зв'язок із SDNN ($r = 0,489$, $p < 0,05$). NTproBNP достовірно корелював з показником SDNN ($r = -0,327$, $p < 0,05$), LF ($r = 0,224$, $p < 0,05$). При проведенні однофакторного регресійного аналізу встановлено достовірні зв'язки лише між показником SDNN і віком (БШ 1,37 (0,97-1,71), $p < 0,05$), SDNN і ІМТ (БШ 1,24 (0,92-1,49), $p < 0,05$) та SDNN і NTproBNP (БШ 0,94 (0,82-1,22), $p < 0,05$).

Таким чином, за результатами нашого дослідження у всіх осіб із СНзЗФВ у порівнянні зі здоровими особами встановлено достовірні зміни як спектральних, так і частотних показників. Найбільш виразні зміни зареєстровано для частотних показників. Так, реєструвалось збільшення індексу LF та зниження значення індексу HF, що свідчить про відносне збільшення активності симпатичної нервової системи на фоні зниження парасимпатичної активності як у день, так і вночі. Зі збільшення ступеня ожиріння відбувалось зниження LF. Також слід відмітити відсутність достовірних змін показника LF/HF у всіх групах.

Згідно з сучасними уявленнями розвиток серцевої недостатності та ожиріння дуже часто поєднується зі збільшенням активності симпатичної нервової системи [3, 4]. Результати наших досліджень не співпадають з уявленнями про стан ВСР при цих патологіях. Отримані нами данні можна пояснити так званім «парадоксом» регуляції серцевої діяльності на фоні ожиріння. При цьому розвиток десенситизації адренорецепторів і зниженням чутливості барорецепторів можуть маскувати прогресування нейрогуморальної регуляції, яке вже відбувається при СНзЗФВ. При цьому, підвищення активності симпатичної нервової системи при СН має компенсаторний характер, оскільки воно сприяє підвищенню серцевого викиду і перерозподілу регіонарного кровотоку у бік серця і скелетної мускулатури. [7]. Достовірне зниження основних показників ВСР у при ХСН свідчить про тісний зв'язок стану екстракардіальної регуляції серцевого ритму і функціонального стану серця у патогенезі розвитку і прогресування СН. Подібні зміни вегетативної регуляції встановлено для пацієнтів з СН та метаболічним синдромом у дослідженні Атаходжаєвої Г. А. і соавт. [1]. Але на відміну від наших результатів, у дослідженні Атаходжаєвої Г. А. і соавт. у хворих з СН без проявів метаболічного синдрому встановлено підвищення симпатовагальне співвідношення (LF/HF), що поєднувалось зі зниженням LF. Відмінність у результатах нашого дослідження та дослідження Атаходжаєвої Г. А. і соавт. можна пояснити включення у їх дослідження хворих зі зниженою ФВ та більш тяжкими ступенями СН.

Висновки. У хворих з серцевою недостатністю зі збереженою фракцією викиду та ожирінням

Таблиця 2 – Варіабельність серцевого ритму у обстежених хворих

Показ- ник, одиниці	Основна група (n = 127)								Контрольна група (n = 25)	
	I група (n = 48)		II група (n = 41)		III група (n = 23)		IV група (n = 15)			
	день	ніч	день	ніч	день	ніч	день	ніч	день	ніч
ЧСС _{ср} , уд/хв	73,7 ± 8,8	62,2 ± 9,2	79,4 ± 10,3	64,9 ± 11,4	82,2 ± 9,2	68,1 ± 10,2	85,7 ± 14,2	72,9 ± 12,5	70,8 ± 12,1	53,8 ± 10,5
	R _к =0,614	R _к = 0,021	R _к =0,030	R _к =0,031	R _к =0,511	R _к = 0,122	R _к =0,010	R _к =0,001		
ЧСС _{макс} , уд/хв	106,8 ± 15,4	72,1 ± 11,5	109,4 ± 13,2	79,3 ± 6,3	116,8 ± 10,6	83,1 ± 9,2	128,2 ± 10,2	85,3 ± 6,3	96,2 ± 15,2	66,3 ± 4,9
	R _к =0,112	R _к =0,049	R _к =0,028	R _к =0,013	R _к =0,003	R _к =0,051	R _к =0,018	R _к =0,003		
ЧСС _{мін} , уд/хв.	58,4 ± 12,6	53,2 ± 8,4	63,7 ± 9,2	52,4 ± 5,6	63,4 ± 7,6	58,2 ± 8,4	68,7 ± 9,2	61,4 ± 5,6	56,7 ± 9,1	49,4 ± 10,6
	R _к =0,219	R _к =0,041	R _к =0,172	R _к =0,121	R _к =0,119	R _к =0,181	R _к =0,042	R _к =0,031		
mRR (мс)	616,4 ± 62,6	611,1 ± 66,3	573,2 ± 61,4	511,5 ± 71,5	602,1 ± 59,3	498,2 ± 73,3	598,8 ± 71,4	488,3 ± 67,2	659,3 ± 78,4	615,4 ± 68,6
	R _к =0,615	R _к =0,134	R _к =0,014	R _к =0,018	R _к =0,315	R _к =0,024	R _к =0,004	R _к =0,008		
SDNN (мс)	46,1 ± 6,7	35,1 ± 8,4	44,2 ± 6,1	32,6 ± 6,4	39,2 ± 8,7	29,3 ± 7,4	36,4 ± 6,5	28,6 ± 6,4	49,6 ± 12,4	38,5 ± 11,3
	R _к =0,417	R _к =0,074	R _к =0,133	R _к =0,101	R _к =0,014	R _к =0,044	R _к =0,023	R _к =0,001		
RMSSD (мс)	41,8 ± 6,2	49,4 ± 7,6	39,6 ± 6,5	43,7 ± 8,2	38,2 ± 7,3	40,2 ± 8,1	37,2 ± 6,5	39,3 ± 5,2	43,7 ± 11,2	62,4 ± 12,3
	R _к =0,052	R _к =0,014	R _к =0,013	R _к =0,001	R _к =0,012	R _к =0,001	R _к =0,003	R _к =0,001		
pNN50 (%)	11,6 ± 5,1	22,3 ± 4,2	10,2 ± 3,9	18,6 ± 6,1	7,6 ± 5,1	16,3 ± 4,2	6,2 ± 4,9	15,6 ± 6,1	12,6 ± 6,1	28,4 ± 7,3
	R _к =0,377	R _к =0,044	R _к =0,058	R _к =0,014	R _к =0,277	R _к =0,004	R _к =0,057	R _к =0,001		
VLF (мс ²)	693,6 ± 212,1	1169,3 ± 352,4	674,2 ± 206,4	1082,6 ± 264,1	588,6 ± 122,1	969,3 ± 302,3	506,2 ± 246,4	882,6 ± 214,9	711,3 ± 316,3	1243,2 ± 311,8
	R _к =0,418	R _к =0,057	R _к =0,058	R _к =0,064	R _к =0,018	R _к =0,062	R _к =0,048	R _к =0,044		
LF (мс ²)	492,8 ± 46,3	503,1 ± 52,1	481,1 ± 52,5	510,1 ± 59,3	406,2 ± 42,9	473,1 ± 52,1	381,1 ± 52,5	377,1 ± 59,3	410,1 ± 60,3	459,2 ± 31,4
	R _к =0,042	R _к =0,076	R _к =0,012	R _к =0,001	R _к =0,452	R _к =0,076	R _к =0,092	R _к =0,001		
LFN (%)	42,3 ± 8,3	41,1 ± 9,2	40,6 ± 7,4	30,7 ± 8,9	37,7 ± 8,3	29,1 ± 9,2	36,4 ± 7,4	28,7 ± 6,9	43,7 ± 9,9	46,7 ± 9,9
	R _к =0,182	R _к =0,136	R _к =0,092	R _к =0,081	R _к =0,042	R _к =0,026	R _к =0,002	R _к =0,001		
HF (мс ²)	197,8 ± 16,1	312,2 ± 19,3	183,8 ± 22,7	287,1 ± 14,6	169,4 ± 15,3	262,2 ± 17,3	157,6 ± 14,3	231,1 ± 17,6	221,1 ± 18,6	401,1 ± 29,6
	R _к =0,061	R _к =0,014	R _к =0,001	R _к =0,001	R _к =0,022	R _к =0,015	R _к =0,001	R _к =0,001		
HFN (%)	31,6 ± 6,1	33,6 ± 8,7	29,2 ± 7,6	31,6 ± 8,1	27,6 ± 6,0	29,3 ± 8,2	24,2 ± 6,9	25,6 ± 7,4	34,2 ± 7,3	39,6 ± 8,2
	R _к =0,612	R _к =0,059	R _к =0,011	R _к =0,003	R _к =0,011	R _к =0,037	R _к =0,011	R _к =0,003		
LF/HF, ум.од	2,4 ± 1,1	1,6 ± 1,9	2,6 ± 0,8	1,7 ± 0,9	2,4 ± 1,1	1,8 ± 1,9	2,4 ± 0,8	1,6 ± 0,9	2,3 ± 0,8	1,9 ± 0,2
	R _к =0,072	R _к =0,091	R _к =0,121	R _к =0,701	R _к =0,115	R _к =0,061	R _к =0,051	R _к =0,101		
TP (мс ²)	1678,8± 128,6	2310,2± 111,2	1422,7± 106,5	1988,8± 118,7	1274,8± 113,9	1810,2± 111,2	1121,6± 106,5	1657,8± 131,7	2089,7± 135,7	3148,4± 122,9
	R _к =0,013	R _к =0,01	R _к =0,001	R _к =0,001	R _к =0,013	R _к =0,01	R _к =0,001	R _к =0,001		

1 ступеня або надмірною вагою тіла у порівнянні зі здоровими особами спостерігається зниження тону парасимпатичної вегетативної нервової системи і збільшення тону симпатичної вегетативної ланки. При збільшенні ступеня ожиріння відбувається прогресуюче зниження активності обох ланок вегетативної нервової системи. При проведенні однофакторного регресійного аналізу встановлено

взаємозв'язки між показником SDNN і віком, ІМТ, NTproBNP.

Перспективи подальших розробок. Враховуючи отримані у нашому дослідженні результати, необхідним є подальше дослідження значення частотних та спектральних показників ВСР у прогнозуванні прогресування СН, у тому числі СНзЗФВ.

References

1. Atakhodzhaeva GA, Rakhimov ShM, Azimov NZ. Variabelnost ritma serdtsa u bolnykh s khronicheskoy serdechnoy nedostatochnostyu i metabolicheskim sindromom. *Vrachebnoe delo*. 2017; 3: 31-7. [Russian]
2. Syenogonova GI. Ozhirinnya — khvoroba XXI stolittya. *Tekhnologicheskii audit i rezervy proizvodstva*. 2013; 5: 26-7. [Ukrainian]
3. Yadav R, Yadav P, Yadav L, Agrawal K, Sah SK, Islam MN. Association between obesity and heart rate variability indices: an intuition toward cardiac autonomic alteration; a risk of CVD. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy*. 2017; 10: 57–64. PMID: 28255249. PMCID: PMC5322847. DOI: 10.2147/DMSO.S123935
4. Toledo C., Andrade D., Lucero C, Arce-Alvarez A, Díaz HS, Aliaga V, Schultz HD, et al. Cardiac diastolic and autonomic dysfunction are aggravated by central chemoreflex activation in heart failure with preserved ejection fraction rats. *The Journal of Physiology*. 2017; 595: 2479-95. PMID: 28181258. PMCID: PMC5390883. [Available on 2018-04-15]. DOI: 10.1113/JP273558
5. Ponikowski P, Voors A, Anker S, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, Falk V, González-Juanatey JR, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *European Heart Journal*. 2016; 37: 2129-200. PMID: 27206819. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw128
6. Gladden J, Linke W, Redfield M. Heart failure with preserved ejection fraction. *European Journal of Physiology*. 2014; 466: 1037-53. <https://doi.org/10.1007/s00424-014-1480-8>
7. Ebong IA, Goff DC, Rodriguez CJ, et al. Mechanisms of heart failure in obesity. *Obes Res Clin Pract*. 2014; 8: 540-8. <https://doi.org/10.1016/j.orcp.2013.12.005>

УДК 616.12–008.46–07

ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ СЕРДЕЧНОГО РИТМА У БОЛЬНЫХ С ОЖИРЕНИЕМ И СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ С СОХРАНЕННОЙ ФРАКЦИЕЙ ВЫБРОСА

Андреева Я. А.

Резюме. Целью нашего исследования стало исследовать изменения variability сердечного ритма у больных с сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса, повышенной массой тела и ожирением различной степени.

Материалы и методы: Обследовано 127 человек с ожирением или избыточным массой тела (68 мужчин и 59 женщин) и сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса, которые составили основную группу. Всем участникам исследования проведены общее клиническое обследование, эхокардиография, суточное мониторирование ЭКГ, определение N-терминального фрагмента предшественника мозгового натрийуретического пептида.

Результаты и обсуждение. Наблюдалось достоверное увеличение спектральных показателей LF в дневное время у пациентов с избыточным весом и ожирением 1 степени. LF снижался при увеличении степени ожирения. Достаточного снижения спектральных показателей VLF, LF, LFN в ночное время в обследованных пациентов не происходило. При проведении однофакторного регрессионного анализа установлены связи только между показателем SDNN и возрастом (ОШ 1,37 (0,97-1,71), $p < 0,05$), SDNN и ИМТ (ОШ 1,24 (0,92- 1,49), $p < 0,05$) SDNN и NTproBNP (ОШ 0,94 (0,82-1,22), $p < 0,05$).

Выводы. У больных с сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса и ожирением 1 степени или избыточной массой тела по сравнению со здоровыми лицами наблюдается снижение тону парасимпатической вегетативной нервной системы и увеличение тону симпатической вегетативной звена. При увеличении степени ожирения происходит прогрессирующее снижение активности обоих звеньев вегетативной нервной системы. При проведении однофакторного регрессионного анализа установлено взаимосвязи SDNN с возрастом, ИМТ, NTproBNP.

Ключевые слова: сердечная недостаточность, ожирение, variability сердечного ритма.

UDC 616.12–008.46–07

The Heart Rate Variability in Patients with Obesity and Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction

Andreieva Ia. O.

Abstract. *The aim of our study was to investigate changes in the heart rate variability in patients with heart failure with a preserved ejection fraction, overweighting and obesity of various degrees.*

Materials and methods: During the study we examined 127 patients with obesity or overweight (68 males and 59 females) and heart failure with a preserved ejection fraction. All participants of the study had a general clinical examination, echocardiography, ECG monitoring, and the assessment of the N-terminal fragment of precursor protein brain-type natriuretic peptide.

Results and discussion. There was a significant increase in daytime LF spectrum in patients with overweight and obesity of the 1st class. LF decreased with an increasing level of obesity. There was no significant decrease in the VLF, LF, and LFN spectrum at night at the surveyed patients. There was no significant increase in HF and HFN at night in comparison with the control group. The ratio of LF / HF didn't significantly increase in patients with heart failure with preserved ejection fraction. NTproBNP correlated with SDNN ($r=-0,327$, $p<0,05$), LF ($r=0,224$, $p<0,05$). Ejection fraction correlate with SDNN ($r=0,489$, $p<0,05$). BMI correlate with LF ($r=0,331$, $p<0,05$), HF ($r=-0,422$, $p<0,05$), SDNN ($r=-0,426$, $p<0,05$). Age correlated with SDNN ($r=-0,426$, $p<0,05$), RMSSD ($r=-0,287$, $p<0,05$), HF ($r=-0,477$, $p<0,05$) and LF/HF ($r=0,392$, $p<0,05$). Connections between SDNN and age (VS 1.37 (0,97-1,71), $p<0,05$), SDNN and BMI (VS 1,24 (0,92-1,49), $p<0,05$) and SDNN and NTproBNP (VS 0,94 (0,82-1,22), $p<0,05$) were established in univariate regression analysis.

Conclusions. There is a decrease of the activity of the parasympathetic autonomic nervous system and an increase of the sympathetic activity in patients with heart failure with a preserved ejection fraction and obesity of the 1st class or overweight in comparison with healthy individuals. There is a progressive decrease in the activity of both parts of the autonomic nervous system with an increase in the degree of obesity. According to results of univariate regression analysis, the relationships between SDNN and age, BMI, NTproBNP were established.

Keywords: heart failure, obesity, heart rate variability.

Стаття надійшла 17.02.2018 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/JMBS03.03.066

УДК 617.58-002.44-099.85 (075.8)

Бойко В. В., Арсеній І. І.

АЛГОРИТМ ЛІКУВАННЯ ВЕНОЗНИХ ТРОФІЧНИХ ВИРАЗОК НИЖНІХ КІНЦІВОК

ДУ «Інститут загальної та невідкладної хірургії ім. В.Т. Зайцева
НАМН України», Харків, Україна

tatjana.torak@gmail.com

У роботі представлені результати лікування 125 хворих хронічною венозною недостатністю класу C5-C6. Досліджувана група складалася з 58 хворих, лікування яких здійснювали вчасно I стадії ранового процесу за допомогою аплікації сучасних адсорбуючих ранових покриттів, після переходу на II і III стадії - використовували комбінацію гідрогелевих ранових пов'язок з маззю, яка містить гіалуронову кислоту і сульфадіозин срібла. Групу порівняння склали 67 пацієнтів, у лікування яких використовували традиційні методи лікування, волого висихаючі марлеві та мазеві пов'язки.

Доведено високу ефективність запропонованих способів хірургічного та місцевого лікування хворих з ускладненими формами варикозної хвороби, яка заснована на зниженні післяопераційних ускладнень і поліпшенні всіх показників якості життя; а також зниження тяжкості венозної дисфункції, оціненої за допомогою шкали VCSS.

Ключові слова: варикозна хвороба, інфікована венозна трофічна виразка, гідрогель, ранове покриття.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами і темами. Робота виконана відповідно до плану наукових досліджень ДУ «ІЗНХ ім. В. Т. Зайцева НАМН України» «Удосконалення методів профілактики, діагностики та лікування трофічних виразок нижніх кінцівок», № державної реєстрації 0167U003411.

Вступ. Венозні трофічні виразки нижніх кінцівок (ВТВНК) у сучасних умовах, як і раніше, представляють важливу клінічну проблему. Незважаючи на прогрес у сучасній медицині, впровадження у повсякденну практику високотехнологічних методів діагностики та лікування, ВТВНК досі зустрічаються у 2%-5% населення індустріальних країн [2, 8]. Загалом частота захворюваності ВТВНК у осіб старше 45 років складає 3,5 на 1000 населення на рік і залишається практично незмінною протягом останніх 20 років [1, 4]. При цьому вони є однією з провідних причин інвалідизації осіб працездатного віку з захворюваннями венозної системи [3, 6].

Велике значення в умовах бактеріальної контамінації має місцеве лікування у поєднанні з консервативним. Проте, оскільки вирішальне місце в утворенні трофічних виразок при хронічній венозній недостатності має венозна гіпертензія, що зумовлює реалізацію комплексу патологічних процесів на рівні мікроциркуляції з виникненням деструкції тканин [5], використання тільки консервативного та місцевого лікування без корекції розладів венозної гемодинаміки практично у всіх хворих зумовлює виникнення рецидиву трофічної виразки, тому основним методом їх комплексного лікування є патогенетичне усунення венозного рефлюксу [7].

Таким чином, значна тривалість лікування, нерідко його безуспішність, тяжкість клінічного перебігу, висока частота тимчасової втрати працездатності й інвалідизації хворих вимагають подальшого глибокого вивчення цієї патології та пошуку ефективних методів хірургічного й консервативного лікування.

Метою даного дослідження стало вивчення результатів лікування тривало існуючих ран, в тому числі трофічних виразок при використанні сучасних ранових покриттів та їх застосування в залежності від стадії ранового процесу.

Матеріали та методи дослідження. Робота заснована на даних клінічного обстеження і лікування 125 пацієнтів з варикозною хворобою хронічною венозною недостатністю (ХВН) C5-C6 (CEAP), які перебували на лікуванні в клініці ДУ «Інституту загальної та невідкладної хірургії ім. В.Т. Зайцева НАМН України» за період з 2012 по 2017 роки.

Дослідження виконані з дотриманням основних положень «Правил етичних принципів проведення наукових медичних досліджень за участю людини», затверджених Гельсінською декларацією (1964-2013 рр.), ICH GCP (1996 р.), Директиви ЄЕС № 609 (від 24.11.1986 р.), наказів МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р., № 944 від 14.12.2009 р., № 616 від 03.08.2012 р. Кожен пацієнт підписував інформовану згоду на участь у дослідженні.

Основну групу склали 57 (45,6%) хворих, в комплексному лікуванні яких застосовували губчасті та

гідрогелеві ранові покритті відповідно до стадії ранового процесу (патент України №109091). Групу порівняння складали 68 (54,4%) пацієнтів, яким застосовували загальноприйняті методи місцевого лікування - марлеві пов'язки з мазями на основі поліетилен гліколю.

Серед 125 хворих жінок було 87 (69,6%) і чоловіків - 38 (30,4%). Вік хворих варіював від 24 до 83 років, в середньому склав $48,5 \pm 1,6$ років. Більшість пацієнтів - 73,6% мали вік від 34 до 60 років, тобто, це були особи працездатного віку, що свідчить про соціальну значущість розглянутої проблеми. За гендерними ознаками, а також тривалості існування та розмірами трофічних виразок, групи, що досліджувались, були репрезентативними.

Тривалість існування виразок була від 6 місяців до 5 років: у 32 пацієнтів виразковий анамнез склав від 1 до 5 років, у 7 - виразка існувала протягом 1 року, у 5 пацієнтів - 6 місяців, у 8 - до 3 місяців. У 34 (63,3%) пацієнтів виразки утворилися вперше, у 20 (37%) - багаторазово рецидивували.

Найбільш часто венозні трофічні виразки локалізувались у медіальній кісточки - у 52 (73,2%) досліджуваних хворих, у 8 (11,3%) - вона розташовувалася на передній поверхні, а у 6 (8,4%) - на латеральній поверхні гомілки, рідше, в 5 випадках (7,1%), дефект локалізувався на задній, передньомедіальній або передньолатеральній поверхні гомілки.

Розміри виразкового дефекту коливалися від 2,0 до 20,7 см. Переважно зустрічались виразки площею від 10 до 20 см² - у 31 (43,7%) пацієнта, у 25 (35,2%) хворих - від 4 до 10 см², а в 15 (21,1%) випадках розмір виразки склав від 2 до 4 см. Середня площа виразкового дефекту досягала $10,2 \pm 2,1$ см², що відповідало виразкам малих (42,6%) та середніх (57,4%) розмірів.

Відкрита інфікована венозна трофічна виразка (ІВТВ) не була протипоказанням до виконання операції. В основній групі обсяг операції вибирався індивідуально в залежності від вираженості варикозної трансформації, протяжності рефлюксу по поверхневим венах, наявності неспроможних перфорантних вен (ПВ). Втручання обмежувалося рівнем виражених трофічних порушень.

У 51 хворого для ліквідації вертикального веновенозного рефлюксу ми застосували короткий стріпінг, для виконання якого ми використовували пристрій для венектомії у пацієнтів з ІВТВ (патент України 115645 від 25.04.16).

Ендовенозну лазерну коагуляцію (ЕВЛК) було виконано у 27 хворих, застосовувався апарат лазерного коагуляції «Ліка-хірург» (Україна), що працює з довжиною хвилі 1470 нм. Оперативне втручання в більшості випадків 25 (92,6%) проводилося під місцевою анестезією, 2 (7,4%) - під спинномозковою.

ЕВЛК піддавалися стовбури магістральних підшкірних вен в 100% випадків, велика підшкірна вена (ВПВ) на всьому протязі - у 19 пацієнтів (70,4%), ВПВ тільки на гомілці - у 4 (14,8%); ЕВЛК тільки на стегні - у 4 (14,8%).

У 27 хворих основної групи ми проводили ізолювану катетерну склерозацію перфорантних вен на гомілці (патент України 109143 від 10.08.16). Розроблений спосіб лікування венозної трофічної виразки включає ліквідацію патологічного кровотоку шляхом склерозування стовбура магістральної вени, який постачає кров в зону виразки, а також місцеве лікування шляхом накладання компресійної пов'язки. Відповідно до винаходу, в обсязі загального лікування, додатково проводять мініінвазивне склерозування неспроможних перфорантних вен з віддаленого доступу в межах непошкоджених тканин. Склерозування стовбура магістральної вени виконують в області співустя з перфорантною веною, а в комплексі місцевого лікування перед накладанням компресійної пов'язки безпосередньо на виразку накладають абсорбційної бактеріостатичну пов'язку.

20 пацієнтів від оперативного втручання відмовились, їм проводилася консервативна терапія.

Для діагностичних оглядів і контролю мініінвазивних втручань використовували ультразвукові (УЗ) сканери Siemens Sonoline G-50, Toshiba Applio 400, Esaote Mylab-α з лінійним мультичастотним датчиком 5-12 МГц.

При аналізі результатів лікування хворих основної і порівняльної груп використовували наступні критерії: терміни очищення виразок, поява грануляційної тканини, зменшення больового синдрому, скорочення площі виразки поруч з частотою побічних ефектів, зниженням мікробної контамінації і змінами цитологічної картини при використанні різних типів ранових покриттів і стандартної терапії. Також оцінювали ступінь травматичності й частоту перев'язок, зручність у застосуванні різних видів пов'язок.

Результати лікування хворих у досліджуваних групах порівнювали на 5, 10, 15 добу лікування, а також через 3, 6 та 12 місяців.

З метою якісної оцінки стадії репаративних процесів в тканинах дна виразки використовували цитологічне дослідження, яке проводилося всім хворим до початку і в кінці курсу лікування. У більшості проб (53,3%) до початку лікування переважала мікробна асоціація *S. aureus* і *Ps. aeruginosa*.

Бактеріологічне дослідження виділень виразок включало в себе якісне і кількісне вивчення ранової мікрофлори в динаміці. Швидкість крайової епітелізації ВТВ визначали за формулою Л.Н. Попової (1942 р.).

Для стандартизації оцінки результатів лікування пацієнтів було використано клінічну шкалу оцінки тяжкості венозної дисфункції – Venous Clinical Severity Score (VCSS), (2010 р.).

Статистичну обробку результатів проводили із використанням розрахунку числових характеристик варіаційного ряду здійснювали за загальноприйнятими методами варіаційної статистики за допомогою комп'ютерної статистичної програми "STATISTICA 13,0". Величина статистичної значущості відмінностей (p) визначалася по таблиці Стюдента з урахуванням числа наявних спостережень. Відмінності порівнюваних величин вважали достовірними при $p < 0,05$.

Результати досліджень та їх обговорення.

При вивченні ультразвукової семіотики ураження у всіх 125 (100%) пацієнтів були виявлені неспроможне сафено-феморальне співустя та рефлюкс по стовбуру ВПВ, а також у зоні венозної трофічної виразки чи під нею були діагностовані неспроможні ПВ.

Було вивчено частоту неспроможних ПВ у різних групах. На гомілці найчастіше неспроможними були задньовеликомілкові ПВ (Cockett), котрі виявлено у 53 (92,9%) хворих основної групи і у 63 (92,6%) хворих групи порівняння. Неспроможність паратібіальних ПВ (Sherman) виявлено у 17 (29,8%) випадках основної групи та у 22 (32,43%) випадках групи спостереження. Рефлюкс за паратібіальними ПВ (Boyd) діагностовано у 11 (8,8%) пацієнтів обох груп, а ПВ задньої і латеральної груп були неспроможними у 11 (8,8%) і 9 (7,2%) випадках відповідно. Загальна кількість неспроможних ПВ у одного пацієнта була від 3 до 6, що в середньому складало у основній групі $4,2 \pm 1,8$, у групі порівняння – $3,9 \pm 2,2$. Визначено, що трофічні зміни м'яких тканин на тлі ВХ пов'язані з мультиперфорантним рефлюксом по ПВ медіальної групи гомілки.

Дослідження мікрофлори венозних трофічних виразок показало, що найчастіше з рани висівали такі мікроорганізми, як *Staphylococcus aureus* у 42 (73,7%) випадках в основній групі та у 33 (48,5%) у групі порівняння і так само *Staphylococcus epidermidis*, який було виявлено у 22 (38,6%) пацієнтів основної групи і 24 (35,3%) хворих групи порівняння. У 86 (58,1%) хворих обох досліджуваних груп було виявлено асоціації мікроорганізмів. У 61 (48,8%) випадку в асоціаціях домінував *Staphylococcus aureus*. Найчастіше цей збудник виявлявся разом з мікроорганізмами роду клебсієл (33,7%), псевдомонами (20,9%) і ентеробактеріями (16,3%).

Було встановлено, що в залежності від тривалості існування виразки змінюється її мікробний спектр. Відзначено, що у 62 (49,6%) пацієнтів із тривалістю існування виразок менше ніж $10,1 \pm 2,0$ місяців при бактеріологічному дослідженні отрима-

но патогенну мікрофлору в монокультурі. У 86 (68,8%) хворих із виразками, що існували більше за $15,2 \pm 2,1$ місяців, у посіві виділяли асоціації, що склалися з двох і більше культур мікроорганізмів. Отримані дані бактеріологічного аналізу венозних трофічних виразок стали підставою для вибору препаратів для їх місцевої терапії.

У хворих основної групи ($n=57$) з метою прискорення репаративних процесів гідрогелевої пов'язки «АРМА ГЕЛЬ+»® з нанесеним шаром крему, що містить гіалурионову кислоту 0,2% та сульфадіозин срібла 1% «Ialuset plus»® після радикального усунення патологічних рефлюксів.

При цитологічному дослідженні ІВТВ до початку їх лікування виявлено, що у 12 (9,3%) хворих переважали зміни, характерні для І стадії ранового процесу. Поверхня виразкового дефекту на 2/3 була покрита фібрином, спостерігалися ділянки гнійно-некротичних тканин, ранові відокремлюване у більшій частини пацієнтів було відсутнє або було мізерним – у 78 (62,4%), в той час як у 1/3 - відзначалася інтенсивна ексудація серозно-гнійного характеру. Дно виразки було виконано м'якими грануляціями: частково - в 83 (66,4%) випадків, у 22 (18,4%) - повністю, в інших випадках 19 (15,2%) вони представляли собою окремі острівці. У 7 (12,3%) пацієнтів основної групи була крайова епітелізація легкого ступеня.

Виявлені зміни є віддзеркаленням глибоких порушень репаративних процесів при стазі венозної крові, які зберігаються та прогресують. Відповідно, неможливе самостійне вилікування венозної трофічної виразки без радикального усунення основних патогенетичних факторів - вертикального та горизонтального рефлюксів. У групі порівняння на початку дослідження епітелізація була відсутня. Крайова епітелізація у 40 (58,8%) пацієнтів відзначена лише через 3 тижні, а в цілому клінічно терміни епітелізації відставали від основної групи на 10-14 діб (рис. 1).

Рівень зменшення трофічних виразок в розмірах у разі застосування ранових покриттів була також істотно вище, і протягом першого місяця у

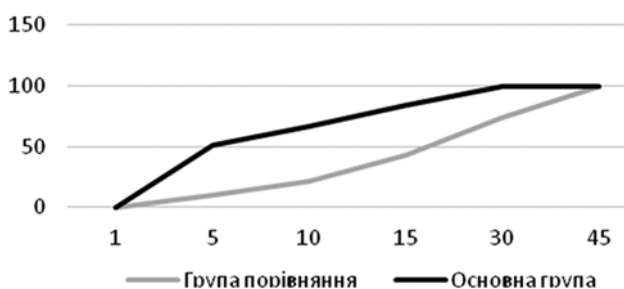


Рис. 1. Порівняння швидкості епітелізації виразкового дефекту в обох групах

більшості пацієнтів основної групи відзначено скорочення площі дефекту на 50% і більше. У 8,3% спостережень розмір виразок зменшився незначно. Це відносилось до виразок великої площі понад 15 см² з тривалістю існування понад рік у літніх пацієнтів (старше 65 років). У групі порівняння, пацієнти що одержували стандартне лікування, суттєве (більше 50%) зменшення виразкового дефекту спостерігали лише у 9 (13,2%) хворих, а у 25 (36,8%) хворих, не дивлячись на щоденні перев'язки, розміри виразок практично не змінилися.

Застосування пов'язки «Hydrofera Blue»® також сприяло поліпшенню стану оточуючих тканин. Були куповані явища гострого індуративного целюліту у 17 (29,8%) хворих, в той час як в контрольній групі цього вдалося домогтися лише в 11 (16,2%) випадків, а також пов'язаного з ним больового синдрому у 47 (82,5%) хворих у основній і 30 (44,1%) у контрольній групах. У решти пацієнтів больовий синдром зберігався в легкому ступені (2 бали) у 6 (10,5%) основної та у 13 (19,1%) пацієнтів групи порівняння. У помірному ступені (4 бали) у 4 (7,0%) і 25 (36,8%) випадках відповідно. На **рис. 2** відображено різницю у швидкості зменшення кількості хворих з больовим синдромом в залежності від тривалості місцевого лікування.

У 56 (82,4%) пацієнтів з IBTV групи порівняння виконано операцію у вигляді дисекції неспроможних перфорантних вен із міні-доступів у їх проекції. Одночасно виконували кросектомію та флєбектомію. При відсутності целюліту у 29 (42,6%) хворих створювали субфасціальну достатній операційний простір для виділення та лігування перфорантних вен. У 7 (10,3%) з 68 хворих післяопераційний перебіг ускладнився лімфореею з ран гомілки, а парестезія гомілки спостерігалася у 40 (58,8%) хворих.

Частковий некроз країв післяопераційних ран було зазначено у 15 (22,1%) пацієнтів. Нагноєння ран на тлі целюліту та дерматиту, через які здійснювали доступ до перфорантних вен, було у

13 (19,1%) пацієнтів. Із них у двох хворих розвинулася флегмона м'яких тканин, яка потребувала її розкриття. У 66,7% пацієнтів було відзначено поєднання ускладнень.

Ліжко-день після проведеного оперативного втручання у 38 (67,8%) хворих без ускладнень складав 8,4±1,6. У пацієнтів із зазначеними ускладненнями тривалість лікування збільшилась до 24,2±2,8 ліжко-днів ($p < 0,05$). Середній ліжко-день склав 17,8±2,6 діб.

У хворих групи порівняння на початку лікування середня площа трофічних виразок складала 11,6±2,3 см². На 7 добу терапії за допомогою 10% метілурацилової мазі розмір виразок у групі порівняння був 10,4±1,4 см². У 2 хворих (2,8%) зберігалась наявність помірної кількості виділення з рани та гіперемія країв рани. При цьому середня швидкість крайової епітелізації рани за добу складала 1,6±0,4%. На 15 добу лікування площа складала 9,0±1,4 см². При огляді відмічено незначну кількість виділення з рани, на дні рани візуалізувались яскраві грануляції. Виразна крайова епітелізація трофічної виразки спостерігалась у 68 (97,2%) пацієнтів. За останні 7 діб швидкість крайової епітелізації складала 2,4±0,5%. На 21 добу відзначено інтенсивну епітелізацію країв рани, при цьому за добу рани зменшувались зі швидкістю 2,8±0,3%. Повна епітелізація венозних трофічних виразок у хворих в групі порівняння настала на 41,3±2,4 добу. Середня швидкість крайової епітелізації за весь період склала 2,6±0,3%.

В основній групі на 20 добу лікування достовірно знизилися всі показники «гострої фази» запалення (в середньому на 17,57±2,76). У порівняльній групі аналогічні показники дорівнювали 10,32 ± 2,22% ($p < 0,05$) і 11,78 ± 2,38% ($p < 0,05$) відповідно. Особливо наочно зменшилася кількість ревматоїдного фактора і С-реактивного білка (в середньому на 33,0 ± 3,2% в основній групі і на 15,9 ± 1,7% - у порівняльній).

Крім того, при аналізі коагулограм в основній групі відбулося невелике збільшення активованого часу рекальцифікації і зменшення кількості розчинних фібрин мономерних комплексів, що свідчило про зниження гіперкоагуляційного синдрому, в різному ступені присутнього у хворих з IBTV. У порівняльній групі показники коагулограми практично не змінилися.

Із огляду на всі ознаки запальної реакції м'яких тканин, клінічний перебіг захворювання у основній групі був вірогідно кращим ніж у групі порівняння, починаючи уже з 7 доби лікування. На 10 добу лікування основні клінічні прояви запалення в основній групі відзначено лише у 5,5% хворих, тоді як у групі порівняння - у 35,7% пацієнтів. Це свідчить про

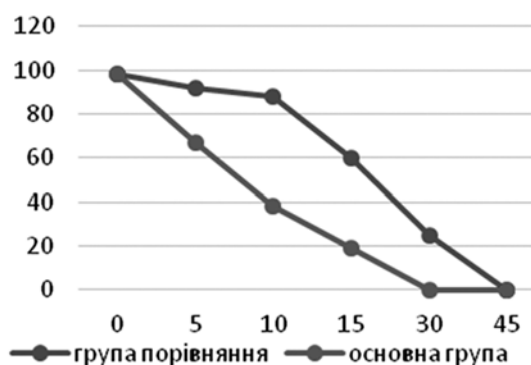


Рис. 2. Динаміка больового синдрому у групах порівняння під час лікування

ефективність радикального хірургічного лікування ВТВ та мінімальну операційну травму за рахунок використання мініінвазивної методики.

Виразність об'єктивних клінічних симптомів за шкалою VCSS при включенні в дослідження була порівнянна у пацієнтів обох груп і становила у середньому 22,1 бала у основній і 21,7 бала у порівняльній групі. До кінця дослідження відзначалася клінічно і статистично значуще ($p < 0,05$) зменшення показника VCSS в кожній групі. Показник VCSS у пацієнтів контрольної групи зменшився за час дослідження в 1,5 рази і склав в середньому 12,3 бала, а в основній групі - в 1,9 рази (в середньому 8 бала) (рис. 3).

Згідно оцінки тяжкості захворювання за шкалою VCSS через 3 місяці вірогідної різниці між показниками не відзначено: $7,2 \pm 1,4$ балів в основній групі і в групі порівняння $8,1 \pm 1,8$ балів ($p > 0,05$). Через 6 місяців результати вірогідно були кращими в основній групі та складали $5,5 \pm 1,3$ проти $12 \pm 2,4$ балів в групі порівняння ($p < 0,05$). Результати лікування в основній групі достовірно не змінювались через 1 рік, а в групі порівняння ці показники прогресивно погіршувались та складали $14,4 \pm 2,3$ бала.

Достовірно кращі показники в основній групі у віддаленому періоді свідчать про радикальність хірургічного лікування, що запобігає прогресуванню венозної недостатності.

У період до 6 місяців в основній групі відзначено тенденцію покращення показників ($p > 0,05$). Через 1 рік усі показники в основній групі вірогідно були кращими ($p < 0,05$). Больовий показник в основній групі складав $10,2 \pm 0,8$ балів, в групі порівняння - $14,6 \pm 1,1$ бала; загально соматичний показник в основній групі був $8,1 \pm 0,7$ балів, в групі порівняння - $11,6 \pm 0,9$; психологічний показник в основній групі - $21,2 \pm 1,4$ бала, в групі порівняння $31,5 \pm 2,7$ бала; соціальний показник - $5,1 \pm 0,9$ і $9,2 \pm 1,4$ бала відповідно. Середній показник через 1 рік в основній групі склав $11,3 \pm 1,2$ бала, в групі порівняння - $16,9 \pm 2,4$ бала ($p < 0,05$).

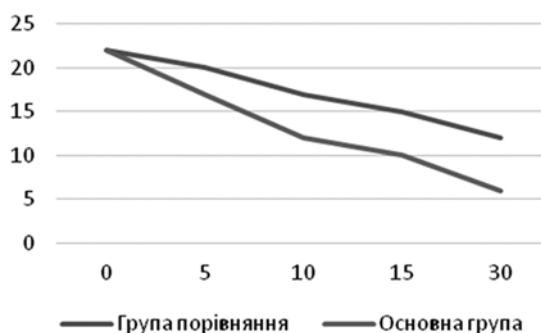


Рис. 3. Зміна показника VCSS в процесі лікування у пацієнтів основної та групи порівняння

Через 3 роки спостерігали аналогічні показники з тією ж вірогідністю ($p < 0,05$). Больовий показник складав в основній групі $10,7 \pm 1,3$ бала, а в групі порівняння - $16,2 \pm 2,2$ бала; загально соматичний показник в основній групі був $10,1 \pm 0,7$, в групі порівняння $13,1 \pm 1,1$ бала. Психологічний показник в основній групі склав $26,5 \pm 2,2$ балів, а в групі порівняння - $37,2 \pm 2,9$ балів. Соціальний показник був $5,8 \pm 0,8$ балів в основній групі і $9,5 \pm 1,4$ бала в групі порівняння. Середній показник через 5 років в основній групі склав $13,2 \pm 1,8$ балів, в групі порівняння - $19,3 \pm 2,3$ бала ($p < 0,05$). На підставі анкетування встановлено, що суб'єктивний стан хворих, вірогідно, був кращим у пацієнтів основної групи у віддаленому періоді.

Таким чином, підвищення якості життя у хворих основної групи було обумовлено радикальним хірургічним лікуванням ВХ із використанням мініінвазивних хірургічних методів та застосуванням місцевої терапії для лікування венозних виразок.

Розроблений нами алгоритм лікування хворих на ВХ C5-C6 (CEAP) ускладнену інфікованими трофічними виразками включає в себе ранню діагностику стану м'яких тканин нижніх кінцівок, а також наявність і якість порушень кровотоку у венозній системі кінцівки (рис. 4).

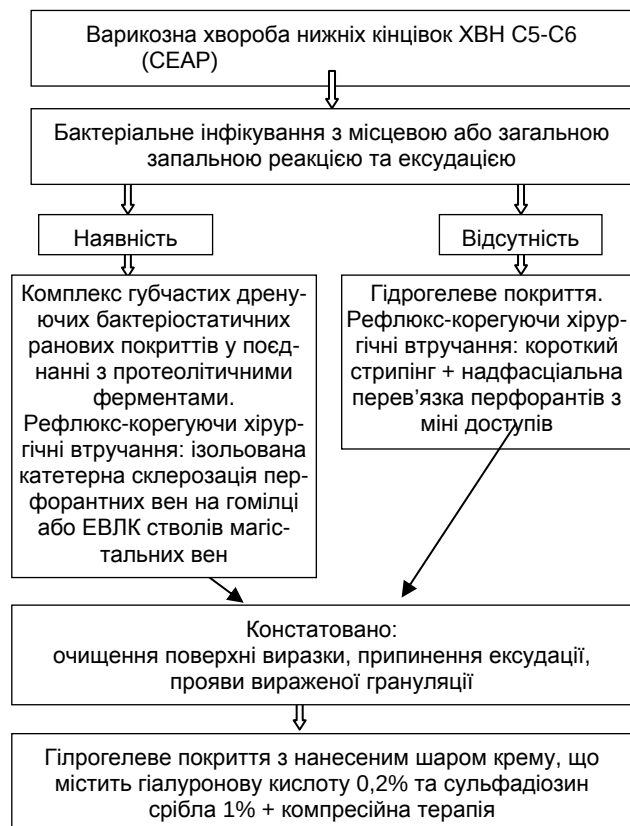


Рис. 4. Алгоритм лікування хворих на ВХ C5-C6 (CEAP)

Первинними цілями лікування хворих на ІВТВ є: купірування болів, збільшення активності пацієнта, поліпшення його якості життя.

Висновки. Вибір методу корекції вено-венозного рефлюксу здійснюється на підставі анатомічної характеристики венозних уражень, наявності бактеріальної контамінації, яка значно підвищує ризик оперативного втручання. При цьому також враховується очікуваний безпосередній результат оперативного втручання і підвищення якості життя пацієнта.

Зменшення рецидивів ІВТВ пов'язано з радикальною корекцією горизонтального та вертикального рефлюксу та застосування принципу вологого загоєння ВТВ.

Перспективи подальших досліджень. Подальші дослідження будуть спрямовані на вивчення віддалених результатів використання оригінальних губчастих та гідрогелевих ранових покриттів у хворих з венозними трофічними виразками нижніх кінцівок.

References

1. Gostishchev VK. *Infektsii v khirurgii*. M: GEOTAR-Media, 2007. 761 s. [Russian]
2. Karyakin AM, Barsukov AE. K voprosu o fazakh ranevogo protsessa. *Ranevoy protsess v khirurgii i voenno-polevoy khirurgii: Mezhdvuz sb nauch trudov*. SGMU: Saratov, 1996. s. 9-12. [Russian]
3. Kirienko AI, Kuznetsov AN. Novye vozmozhnosti mestnogo lecheniya venoznykh troficheskikh yazv. *Vestnik dermatologii i venerologii*. 2000; 3: 6-7. [Russian]
4. Kuzina VO, Kostyuchenko BM. *Rany i ranevaya infektsiya*. 2e izd. M: Meditsina, 1990. 592 s. [Russian]
5. Chernukha LM, Dryuk NF. Taktika khirurgicheskogo lecheniya venoznykh troficheskikh yazv. *Tez dokl III konf. Assotsiatsii flebologov Rossii*. Rostov na Donu, 2001. s. 139-40. [Russian]
6. Wagner FW. The dysvascular foot: A system for diagnosis and treatment. *Foot Ankle*. 2001; 2 (2): 64-122.
7. Viarengo LMA, Riterio-Filho J, Puteria GMB, Menezes FH, Guilherme Vieira Meirelles GV. Endovenous laser treatment for varicose veins in patients with active ulcers: measurement of intravenous and perivenous temperature during the procedure. *Dermatol Surg*. 2007; 33 (10): 1234-42. DOI: 10.1111/j.1524-4725.2007.33259.x
8. Trengrove NJ, Stacey MC, McGeachie DF, Mata S. Quali-tative bacteriology and leg ulcer healing. *J Wound Care*. 1996; 5 (6): 277-80. PMID: 8850916

УДК 617.58-002.44-099.85 (075.8)

АЛГОРИТМ ЛЕЧЕНИЯ ВЕНОЗНЫХ ТРОФИЧЕСКИХ ЯЗВ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ

Бойко В. В., Арсеній І. І.

Резюме. В работе представлены результатов лечения 125 больных хронической венозной недостаточностью класса C5-C6. Исследуемая группа состояла из 58 больных, лечение которых осуществляли вовремя 1 стадии раневого процесса с помощью аппликации современных адсорбирующих раневых покрытий, после перехода на 2-ю и 3-ю стадии – использовали комбинацию гидрогелевых раневых повязок с мазью, содержащей гиалуроновую кислоту и сульфадiazин серебра. Группу сравнения составили 67 пациентов, в лечение которых использовали традиционные методы лечения, влажно высыхающие марлевые мазевые повязки.

Доказана высокая эффективность предложенных способов хирургического и местного лечения больных с осложненными формами варикозной болезни, основанная на снижении послеоперационных осложнений и улучшении всех показателей качества жизни; а также снижении тяжести венозной дисфункции, оцененной при помощи шкалы VCSS.

Ключевые слова: варикозная болезнь, инфицированная венозная трофическая язва, гидрогель, раневое покрытие.

UDC 617.58-002.44-099.85 (075.8)

Algorithm of the Treatment of Venous Trophical Ulcers of Lower Extremities

Boyko V. V., Arseniy I. I.

Abstract. The work proved to improving the results of treatment of patients with infected venous trophic ulcers, by optimizing the method of surgical correction of venous blood flow and local treatment.

The work presents results of treatment of 125 patients with varicose disease C5-C6. The study group consisted of 58 patients who were treated during the first stage of the wound process with the application of modern adsorbing wound dressings, after the transition to the 2nd and 3rd stages of wound healing process, a combination of hydrogel wound dressings with an ointment containing hyaluronic acid and silver sulfadiazine was used. The comparison group consisted of 67 patients, who were treated with traditional methods of treatment, moist drying gauze ointment dressings.

It was established that trophic changes of soft tissues on the background of varicose disease are associated with multifunctional reflux in the subcutaneous veins system of the medial shin group. Incompetent perforating veins were identified during doppler ultrasonography in all patients in the chronic ulcer zone or in close proximity. A number of methods for correcting phlebohaemodynamic disturbances by applying minimally invasive surgical techniques for destroying pathological veno-venous refluxes in the presence of infected trophic ulcers are considered. A method for treating patients with infected venous trophic ulcers against a background of varicose veins is proposed by topical application of modern biodegradable wound dressings, depending on the stage of the wound process.

The effect of the combination of the use of hydrogel dressings in combination with hyaluronic acid and silver sulfadiazine has been proved, which makes it possible to create an optimal moist environment to ensure pronounced wound healing. After the treatment, there were no signs of infection of the ulcer.

The expediency of one-stage surgical treatment with the use of minimally invasive methods is proved.

The high efficiency of the proposed methods of surgical and local treatment of patients with complicated forms of varicose veins, based on the reduction of postoperative complications and improvement of all quality of life indicators, is proved; as well as a reduction in the severity of venous dysfunction, assessed using the VCSS scale.

Keywords: varicose disease, infected venous trophic ulcer, hydrogel, wound dressing.

Стаття надійшла 15.02.2018 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs03.03.073

УДК 616.366-003.7-085

Боек В. А.

МІНІІНВАЗИВНІ ВТРУЧАННЯ У ХВОРИХ З ГНІЙНИМ ХОЛАНГІТОМ

Комунальний заклад охорони здоров'я «Обласна клінічна лікарня –
центр екстреної медичної допомоги та медицини катастроф», Харків, Україна

valery_vals@ukr.net

При гострому холангіті будь-яке втручання, що забезпечує достатнє дренивання жовчного дерева, вважається адекватним, тому що ліквідує одну з принципових ланок (біліарна гіпертензія) в ланцюгу патогенезу холангіту.

Метою дослідження стало вивчення результатів застосування мініінвазивних трансдуоденальних ендоскопічних та черезшкірних транспечінкових втручань для удосконалення їх застосування при гострому холангіті.

В представленому дослідженні 136 хворим з гнійним холангітом проведено загалом 260 мініінвазивних ендобіліарних втручань. З них 119 пацієнтам проведено ендоскопічні трансдуоденальні втручання та 17 пацієнтам – черезшкірні транспечінкові дренивання жовчних проток. При проведенні ендоскопічних трансдуоденальних видів хірургічних втручань на великому сосочку дванадцятипалої кишки та загальній жовчій протоці всім 119 пацієнтам проведена ендоскопічна папілосфінктеротомія, яка, в переважній більшості випадків, служила прологом для подальших маніпуляцій на холедоку – ендоскопічної механічної літотрипсії (39 пацієнтів), ендоскопічної літоекстракції (56 пацієнтів), ендоскопічному стентуванню холедоку (20 пацієнтів) та назобіліарному дрениванню (9 пацієнтів).

Ускладненнями ендоскопічних та черезшкірних хірургічних втручань стали гострий панкреатит, гемобілія, піддіафрагмальна гематома та кровотеча з папілотною рани.

Ключові слова холангіт, мініінвазивні хірургічні втручання.

Вступ. Наявність гострого холангіту вимагає застосування біліарного дренивання на фоні загальної дезінтоксикаційної та антибактеріальної терапії. Власне, при гострому холангіті будь-яке втручання, що забезпечує достатнє дренивання жовчного дерева, вважається адекватним, тому що ліквідує одну з принципових ланок (біліарна гіпертензія) в ланцюгу патогенезу холангіту. Для дренивання жовчовивідних шляхів застосовуються традиційні хірургічні втручання для відводу жовчі,

черезшкірне дренивання та ендоскопічна трансдуоденальна декомпресія [6]. Потрібно брати до уваги, що види біліарного дренивання нерівноцінні в різних ситуаціях. Більш привабливим вважається ендоскопічний підхід, але при умовах його нездійсненності проводять черезшкірну транспечінкову біліарну декомпресію, яка має більший відсоток ускладнень, технічних особливостей та вірогідності розвитку сепсису [10]. Ускладненнями черезшкірного транспечінкового холангіодренивання можуть стати закупорка дренажу, неадекватність дренивання, виникнення кровотечі, пневмотораксу та виникнення сепсису та ендотоксичного шоку, але при високих біліарних блоках та при без-успішності інших методів, це втручання беззаперечне та не має конкуренції [8].

При проявленні ранніх ознак поліорганної недостатності (ниркова недостатність, дисеміноване внутрішньосудинне згортання крові, порушення свідомості, шок), симптомах гострого холангіту (підвищення температури тіла з ознобом і тремтінням, жовтяниця і абдомінальний біль) і неефективності консервативних заходів, потрібно застосовувати протишокову, антибактеріальну терапію та невідкладне біліарне дренивання [2]. Не дивлячись на такі невідкладні заходи, поліорганна недостатність при гострому холангіті призводить до летального результату в 36%-58% випадків.

Ендоскопічна папілосфінктеротомія і літоекстракція за різними повідомленнями проходять успішно приблизно в 90% випадків з летальністю меншою ніж 1% [3]. При невдалій спробі літоекстракції або при наявності холангіту III ступеня (згідно Токійським рекомендаціям 2013 року) біліарна декомпресія повинна полягати, в першу чергу, у встановленні стенту або назобіліарного дренажу, особливо при важкій формі холангіту для мінімізації ризику посилення проявів сепсису та зменшення часу проведення процедури і, відповідно, часу седації та анестезії [4]. Після усунення критичної ситуації проводиться повне видалення каменів із жовчних проток шляхом холангіоскопії з інтрадуктальною літотрипсією, що дозволяє видалити навіть "важки" екстрапечінкові конкременти в 83%-100% пацієнтів [1,5,9].

Ендобіліарні втручання відіграють вирішальну роль у діагностиці і підготовці хворих до наступного радикального оперативного методу лікування [6].

Мета дослідження. Вивчити результати застосування мініінвазивних трансдуоденальних ендоскопічних та черезшкірних транспечінкових втручань для удосконалення їх застосування при гострому холангіті.

Матеріали та методи дослідження. В представленому дослідженні 136 хворим з гнійним холангітом проведено загалом 260 мініінвазивних ендобіліарних втручань. З них 119 пацієнтам проведені ендоскопічні трансдуоденальні втручання та 17 пацієнтам – черезшкірні транспечінкові дренування жовчних проток (ЧТДЖП). При проведенні ендоскопічних трансдуоденальних видів хірургічних втручань на великому сосочку дванадцятипалої кишки (ВСДК) та загальній жовчній протоці всім 119 пацієнтам проведена ендоскопічна папілосфінктеротомія (ЕПСТ), яка, в переважній більшості випадків, служила прологом для подальших маніпуляцій на холедоку – ендоскопічній механічній літотрипсії з екстракцією залишків конкрементів (ЕЛТ) – 39 пацієнтів, ендоскопічній літоекстракції (ЕЛЕ) – 56 пацієнтів, ендоскопічному стентуванню холедоку (ЕСХ) – 20 пацієнтів та назобіліарному дренуванню (НБД) – 9 пацієнтів.

Переважаюча більшість втручань проведено в умовах спеціально обладнаної рентгеноопераційної в стерильних умовах з використанням відеоендоскопічної стійки та ультразвукового апарату. У зв'язку з тяжким станом пацієнтів, 8 хворим черезшкірні транспечінкові втручання проведені в палаті інтенсивної терапії без використання рентгеноскопії.

Під час проведення першого етапу оперативного лікування із застосуванням мініінвазивних методів, більшість пацієнтів потребували декількох видів ендоскопічних втручань одночасно. У частини хворих цей етап ставав остаточним. Розподіл хворих по видах мініінвазивних втручань приведений в таблиці 1.

Таблиця 1 - Розподіл хворих по видах проведених мініінвазивних втручань

Вид мініінвазивного втручання	Загальна кількість хворих (n=136)
ЕПСТ	119
Ендоскопічна механічна літотрипсія з екстракцією залишків конкрементів	39
Ендоскопічна літоекстракція	56
Ендоскопічне стентування холедоку	20
Назобіліарне дренування	9
Черезшкірне транспечінкове дренування жовчних проток	17
Загальна кількість втручань	260

В залежності від анатомічно-технічних особливостей кожного клінічного випадку виконані різні види ЕПСТ: типова, атипична, комбінована, субтотальна, тотальна.

При виконанні ендоскопічних, черезшкірних, лапароскопічних та «відкритих» хірургічних втручань проводили забір жовчі з біліарних шляхів з кількісним визначенням мікробних агентів в одиниці об'єму жовчі, після чого проводили її посів на селективні харчові середовища (кров'яний агар, вісмут-сульфіт агар, м'ясопептонний агар, середовище Ендо). Визначення чутливості мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів проводилось методом дифузії в харчовий агар з використанням паперових індикаторних дисків з антибіотиками.

Дослідження виконані з дотриманням основних положень «Правил етичних принципів проведення наукових медичних досліджень за участю людини», затверджених Гельсінської декларацією (1964-2013 рр.), ICH GCP (1996 р.), Директиви ЄЕС № 609 (від 24.11.1986 р.), наказів МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р., № 944 від 14.12.2009 р., № 616 від 03.08.2012 р. Кожен пацієнт підписував інформовану згоду на участь у дослідженні.

Результати дослідження та їх обговорення.

Під час проведення хірургічного лікування пацієнтів з гнійним холангітом із застосуванням мініінвазивних методів, більшість хворих потребували декількох видів ендоскопічних втручань одночасно.

У частини хворих лікування холангіту проведено за один етап: 55 хворих (40,4%) проліковані тільки за допомогою стандартних мініінвазивних втручань на жовчних протоках – ендоскопічної папілосфінктеротомії, ендоскопічної холедохолітоекстракції, ендоскопічного стентування холедоку, черезшкірного транспечінкового дренування печінкових проток. Структура захворювань у пацієнтів, яким проведено тільки одноетапне мініінвазивне лікування, представлена в таблиці 2.

Найбільш часто одноетапно за допомогою мініінвазивних технологій вдалось усунути холангіт та його причину при холедохолітазі у пацієнтів з холецистектомією в анамнезі – 25 випадків (47,2% від усіх хворих, що проліковані тільки мініінвазивно в один етап). З них 22 виконана холедохолітоекстракція (5 – з механічною літотрипсією), у 3 конкременти вийшли самостійно під час проведення маніпуляції, а 2 хворим після невдалих спроб літоекстракції заведений стент для дренування гепатікохоледоку проксимальніше обтуруючого конкремента.

При стенозуючому папіліті в 2 випадків ЕПСТ доповнена стентуванням загальної жовчної протоки у зв'язку з великою протяжністю стенозованої ділянки для профілактики виникнення рубцевого рестенозу.

Таблиця 2 – Структура захворювань у пацієнтів, яким проведене тільки мініінвазивне втручання на жовчних протоках

Види мініінвазивних втручань	Захворювання				Загальна кількість
	Жовчнокам'яна хвороба, холедохолітиаз	Рак головки підшлункової залози і ВСДК	Стенозуючий папіліт	Холангіокарцинома гепатікохоледоха	
ЕПСТ	25	11	9	2	47
в тому числі з ЕЛТ	5	-	-	-	5
в тому числі з ЕЛЕ	22	-	-	-	22
в тому числі з ЕСХ	2	11	2	2	17
ЧТДЖП	-	5	-	1	6
Загальна кількість хворих	25	16	9	3	53

При холангітах внаслідок злоякісних уражень різних ділянок жовчовивідних шляхів виконані дренуючі операції – стентування жовчовивідної протоки (11 при раку головки підшлункової залози і ВСДК та 2 при холангіокарциномі), а при відсутності можливості проведення ендоскопічних підходів виконано черезшкірне транспечінкове дренування жовчних проток (5 при раку головки підшлункової залози і ВСДК та 1 при холангіокарциномі). В цій групі пацієнтів зазначені дренуючі операції виконані для усунення холангіту з паліативною метою, або з метою підготовки до наступних радикальних способів втручань в спеціалізованих онкологічних закладах охорони здоров'я.

Ускладненнями ендоскопічних та черезшкірних хірургічних втручань стали гострий панкреатит, гемобілія, піддіафрагмальна гематома та кровотеча з папілотомної рани. Транзиторна гіперамілаземія після проведення ендоскопічних втручань на ВСДК та загальній жовчній протоці виникла у 31 хворого (26,1%), але це «ухилення» амілази крові без інших клініко-інструментальних проявів гострого панкреатиту не враховано як ускладнення та не потребувало спеціальних заходів. Структура ускладнень після ендоскопічних та черезшкірних хірургічних втручань представлена в **таблиці 3**.

Як видно з наведених даних, із 136 хворих після ендоскопічних та черезшкірних хірургічних втручань у 18 (13,2%) виникли ускладнення. У 13 (10,9%) після ендоскопічних втручань та у 5 (29,4%) після черезшкірного транспечінкового дренування жовчних проток.

Таблиця 3 – Структура ускладнень після ендоскопічних та черезшкірних ендобіліарних втручань

Вид ускладнення	Кількість хворих
Гострий панкреатит	4
Кровотеча з папілотомної рани	9
Гемобілія	3
Піддіафрагмальна гематома	2
Загальна кількість	18

При лікуванні ускладнень при гострому панкреатиті в 3 випадках при подальших етапах хірургічного лікування проведене додаткове дренування чепцевої сумки та парапанкреатичного простору, кровотеча з папілотомної рани в 7 випадках зупинена консервативними заходами, а в 2 випадках – за допомогою повторної ендоскопічної коагуляції. Гемобілія усунена консервативними заходами, а піддіафрагмальна гематома в 1 випадку дренована черезшкірно через окремий доступ, а в іншому випадку – дренована лапароскопічно з коагуляційними маніпуляціями на печінці.

Висновки. При гнійному холангіті першочерговим завданням є дренування жовчовивідної системи будь-яким способом. Найбільш прийнятною являється ендоскопічна папілосфінктеротомія з ендоскопічною ретроградною холангіопанкреатографією, після чого визначається вид та обсяг необхідних заходів. Завдяки транспапілярній літотріпсії та літоекстракції усунення і гнійного холангіту і причини його виникнення можливо в один етап.

При неможливості виконання ендоскопічної літотріпсії та видалення конкременту із гепатікохоледоха ефективним є заведення стенту проксимальніше місця обструкції камінням жовчної протоки. Такий підхід сприяє лікуванню гнійного холангіту та фрагментації конкременту в жовчній протоці і дає можливість для поновлення повної її прохідності при наступній літоекстракції через 3-4 тижні.

Ефективність ендоскопічного назобіліарного (зовнішнього) дренування та ендоскопічного біліарного стентування (внутрішнього дренування) подібна, але кожний з них має свої переваги та недоліки. Стентування є більш комфортним для пацієнта, в той час, як при назобіліарному дренуванні зберігається можливість аспірації жовчі для мікробіологічного аналізу, промивання та виконання холангіографії.

При відсутності можливості застосування ендоскопічних підходів доцільне черезшкірне транспечінкове дренування жовчних проток для усунення холангіту з паліативною метою або з метою

підготовки до наступних радикальних методів хірургічних втручань.

Мініінвазивні ендобіліарні втручання при гнійному холангіті супроводжуються відносно невеликою кількістю ускладнень (13,2%), безпосередньо пов'язаних з операцією.

Перспективи подальших досліджень. Отримані результати проведеного дослідження дають основу для розробки методів удосконалення хірургічних підходів та методів оперативних втручань при холангітах різної етіології.

References

1. Arya N, Nelles SE, Haber GB, Kim YI, Kortan PK. Electrohydraulic lithotripsy in 111 patients: a safe and effective therapy for difficult bile duct stones. *Am J Gastroenterol*. 2004; 99: 2330–4. PMID: 15571578. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2004.40251.x
2. ASGE Standards of Practice Committee. Chathadi KV, Chandrasekhara V, Acosta RD, et al. The role of ERCP in benign diseases of the biliary tract. *Gastrointest Endosc*. 2015; 81: 795–803. PMID: 25665931. DOI: 10.1016/j.gie.2014.11.019
3. Carr-Locke DL. Therapeutic role of ERCP in the management of suspected common bile duct stones. *Gastrointest Endosc*. 2002; 56: 170–4. PMID: 12447262. DOI: 10.1067/mge.2002.129024
4. Costi R, Gnocchi A, Di Mario F, Sarli L. Diagnosis and management of choledocholithiasis in the golden age of imaging, endoscopy and laparoscopy. *World Journal of Gastroenterology*. 2014; 20 (37): 13382–401. PMID: 25309071. PMCID: PMC4188892. DOI: 10.3748/wjg.v20.i37.13382
5. Farrell JJ, Bounds BC, Al-Shalabi S, Jacobson BC, Brugge WR, Schapiro RH, Kelsey PB. Single-operator duodenoscopy-assisted cholangioscopy is an effective alternative in the management of choledocholithiasis not removed by conventional methods, including mechanical lithotripsy. *Endoscopy*. 2005; 37: 542–7. PMID: 15933927. DOI: 10.1055/s-2005-861306
6. Lee DW, Chan AC, Lam YH, Ng EK, Lau JY, Law BK, Lai CW, Sung JJ, Chung SC. Biliary decompression by nasobiliary catheter or biliary stent in acute suppurative cholangitis: a prospective randomized trial. *Gastrointest Endosc*. 2002; 56: 361–5. PMID: 12196773. [https://doi.org/10.1016/S0016-5107\(02\)70039-4](https://doi.org/10.1016/S0016-5107(02)70039-4)
7. Lee SH, Park JK, Yoon WJ, Lee JK, Ryu JK, Yoon YB, Kim YT. Optimal biliary drainage for inoperable Klatskin's tumor based on Bismuth type. *World J Gastroenterol*. 2007; 13: 3948–55. PMID: 17663508. PMCID: PMC4171166. <https://doi.org/10.3748/wjg.v13.i29.3948>
8. Liu CH, Gervais DA, Hahn PF, Arellano RS, Uppot RN, Mueller PR. Percutaneous hepatic abscess drainage: do multiple abscesses or multiloculated abscesses preclude drainage or affect outcome? *J Vasc Interv Radiol*. 2009; 20: 1059–65. PMID: 19560374. DOI: 10.1016/j.jvir.2009.04.062
9. Piraka C, Shah RJ, Awadallah NS, Langer DA, Chen YK. Transpapillary cholangioscopy-directed lithotripsy in patients with difficult bile duct stones. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007; 5: 1333–8. PMID: 17644045. DOI: 10.1016/j.cgh.2007.05.021
10. Saad WE, Wallace MJ, Wojak JC, Kundu S, Cardella JF. Quality improvement guidelines for percutaneous transhepatic cholangiography, biliary drainage, and percutaneous cholecystostomy. *J Vasc Interv Radiol*. 2010; 21: 789–95. PMID: 20307987. DOI: 10.1016/j.jvir.2010.01.012

УДК 616.366-003.7-085

МИНИИНВАЗИВНЫЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВА У БОЛЬНЫХ С ГНОЙНЫМ ХОЛАНГИТОМ

Вовк В. А.

Резюме. При остром холангите любое вмешательство, которое обеспечивает достаточное дренирование жёлчного дерева, считается адекватным, потому что ликвидирует одно из принципиальных звеньев (билиарная гипертензия) в цепи патогенеза холангита.

Целью исследования стало изучение результатов применения миниинвазивных трансдуоденальных эндоскопических и чревокожных транспеченочных вмешательств для совершенствования их применения при гнойном холангите.

В представленном исследовании 136 больным с гнойным холангитом проведено в общей сложности 260 миниинвазивных вмешательств. Из них 119 пациентам проведены эндоскопические трансдуоденальные вмешательства и 17 пациентам – чревокожные транспеченочные дренирования желчных протоков. При проведении эндоскопических трансдуоденальных видов хирургических вмешательств на большом сосочке двенадцатиперстной кишки и общем жёлчном протоке всем 119 пациентам проведена эндоскопическая папилосфинктеротомия, которая, в большинстве случаев, служила прологом для дальнейших манипуляций на холедохе – эндоскопической механической литотрипсии (39 пациентов), эндоскопической литоэкстракции (56 пациентов), эндоскопическому стентированию холедоха (20 пациентов) и назобилиарному дренированию (9 пациентов).

Осложнениями эндоскопических и чревокожных хирургических вмешательств стали острый панкреатит, гемобилия, поддиафрагмальная гематома и кровотечение из папиллотомной раны.

Ключевые слова: холангит, миниинвазивные хирургические вмешательства.

UDC 616.366-003.7-085

Minimally Invasive Interventions in Patients with Pyogenic Cholangitis

Vovk V. A.

Abstract. In patients with acute cholangitis, any intervention that provides sufficient drainage of the bile tree is considered adequate, because it eliminates one of the principal links (biliary hypertension) in the pathogenesis of cholangitis. Traditional surgical interventions for bile drainage, percutaneous drainage and endoscopic transduodenal decompression are used to drain the bile ducts. The endoscopic approach is considered more effective, and if it is not feasible, percutaneous transhepatic biliary decompression is performed, which has a greater percentage of complications, technical characteristics, and the probability of sepsis development.

Endoscopic papillosphincterotomy and lithoextraction, according to various data, are successful in approximately 90% of cases with lethality less than 1%. In case of unsuccessful lithoextraction attempts, biliary decompression should consist of stent or nasobiliary drainage, especially in severe forms of cholangitis, in order to minimize the risk of sepsis manifestations and decrease the time of the procedure, sedation and anesthesia.

After resolving the critical situation, complete removal of the stones from the bile ducts through cholangioscopy with intraductal lithotripsy is performed. This allows removing even "difficult" extrahepatic stones in 83-100% of patients.

Endobiliary interventions play a decisive role in diagnosing and preparing patients for subsequent radical surgical methods of treatment.

The purpose of the study was to analyze the results of using miniinvasive transduodenal endoscopic and percutaneous transhepatic interventions to improve their use in pyogenic cholangitis.

Material and methods. In frames of presented study, 136 patients with pyogenic cholangitis underwent a total of 260 mini-invasive procedures. 119 of these underwent endoscopic transduodenal interventions and 17 patients had percutaneous transhepatic drainage of the bile ducts. In carrying out endoscopic transduodenal surgical procedures on the large papilla of the duodenum and the general bile duct, all of the 119 patients underwent endoscopic papillosphincterotomy. The latter served as a prologue to further manipulation on choledochus in most cases. 39 patients had endoscopic mechanical lithotripsy with extraction of stones residues, 56 patients underwent endoscopic lithoextraction, 20 patients had endoscopic stenting of choledochus, and 9 patients underwent nasobiliary drainage.

Conclusions. Complications of endoscopic and percutaneous surgical interventions were acute pancreatitis, hemobilia, subdiaphragmatic hematoma and bleeding from the papillotomic wound.

Keywords: cholangitis, minimally invasive interventions.

Стаття надійшла 25.02.2018 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

КОМПЛЕКСНИЙ АНАЛІЗ ПЕРЕБІГУ ЗАГОЄННЯ СКЛАДНИХ ПОЛІСТРУКТУРНИХ РАН КІНЦІВОК ПІД ДІЄЮ ЛОКАЛЬНОГО ЗАСТОСУВАННЯ НЕГАТИВНОГО ТИСКУ

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», Дніпро, Україна

oleksii.goregliad@gmail.com

Вакуум-асистоване закриття рани (VAC) проявило себе як економічно вигідний та ефективний метод лікування на протязі останніх двох десятиліть, але різноманіття отриманих пацієнтами ушкоджень тканин при важких поліструктурних (у т.ч. бойових) травмах вимагає подальшого дослідження впливу негативного тиску на процес загоєння рани. Метою дослідження був комплексний аналіз ефективності вакуумної терапії рани (VAC) у взаємозв'язку зі змінами показників лейкоцитарної формули та цитограм із ранового вмісту у хворих з важкими поліструктурними високоенергетичними ранами. Було виявлено, що VAC пришвидшує зміну дегенеративно-некротичного типу цитограм із ранового вмісту на регенераторний; прискорює нормалізацію показників лейкоцитограми, внаслідок зменшення обсягу некробіотичних процесів; підвищує концентрацію VEGF у сироватці крові; скорочує терміни підготовки ран до реконструктивних оперативних заходів у хворих із застосуванням негативного тиску в середньому на $5,2 \pm 0,8$ діб.

Ключові слова: загоєння ран, лікування негативним тиском, лейкоцитограма, поверхнева біопсія, VEGF.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Наукова робота проведена у рамках НДР кафедри: «Розробка критеріїв медико-соціальної експертизи і реабілітаційного потенціалу хворих та інвалідів з наслідками пошкоджень опорно-рухового апарату у поєднанні з соматичною патологією», № державної реєстрації 0112U000541.

Вступ. Складні поліструктурні травми представляють собою виклик для хірурга. Рани розглядаються як поліструктурні, коли їх обсяг розповсюджується на декілька видів тканин. До таких ран відносять вогнепальні рани, рани отримані у зв'язку з вибухами гранат, мін, саморобних вибухових пристроїв і бомб. Цей тип пошкоджень зазвичай характеризується сильним забрудненням пилом, ґрунтом, одягом пацієнта і іншими сторонніми предметами; окрім того, вони характеризуються форму-

ванням значного ранового дефекту у зв'язку із незворотною втратою м'яких тканин і кісткових матеріалів. Ушкодження множинних анатомічних ділянок робить таких пацієнтів критичними, що вимагає термінової реанімації та інтенсивної терапії, тому ведеться пошук нових методів місцевого лікування ран, які включають в себе застосування сучасних перев'язувальних матеріалів, лазерної терапії, ультразвукової кавітації, тощо [1].

Переваги вакуум-асистованого закриття ран (VAC) при лікуванні складної поліструктурної травми були відзначені в багатьох попередніх дослідженнях [2, 3]. Про ефективність VAC-терапії можна судити лише по тому, що в ході операції «Нескорена свобода» в березні 2003 року (Афганістан), близько 46% ран лікувалось за допомогою VAC, а в вересні 2003 року його використання збільшилася до більш ніж 90% госпіталізованих з бойовими травмами [4]. Подальші технічні удосконалення зробили можливим використання цього методу під час повітряного транспортування, що дозволяє отримувати безперервну підтримку пораненим на всіх етапах медичної евакуації [5]. Ми також в попередніх дослідженнях описували свій досвід роботи застосування негативного тиску в бойових поліструктурних ранах [6, 7]. Тим не менш, для більш цілісного розуміння комплексу патологічних змін, які відбуваються у організмі пацієнта зі складними поліструктурними ранами, на нашу думку, дуже важливо зіставити клінічні показники, які відбивають процеси запалення та регенерації на системному рівні, з даними локальних змін у рані. Вивчення такої кореляції, з одного боку, інтегрує уявлення тих процесів, які відбуваються на системному рівні, з іншого – дозволить більш об'єктивно оцінювати зміни у рані на основі аналізу загальних клінічних даних.

Мета дослідження – провести комплексний аналіз ефективності вакуумної терапії рани (VAC), оцінюючи прискорення параметрів загоєння ран у взаємозв'язку зі змінами показників лейкоцитарної формули та цитограм із ранового вмісту у хворих з

важкими поліструктурними високоенергетичними ранами; на основі отриманих результатів удосконалити тактику комплексного лікування хворих з важкими поліструктурними травмами.

Матеріали і методи дослідження. В роботі проведено клінічне, біохімічне, гематологічне та цитологічне дослідження у 34 хворих, госпіталізованих в Обласну клінічну лікарню ім. Мечникова в ургентному порядку з відкритими ушкодженнями м'яких тканин ускладненими компартмент-синдромом; великими некротичними ранами відкритими переломами Gustilo-Anderson II, IIIA, IIIB.

Для проведення дослідження було сформовано дві групи: досліджувана група пацієнтів (18 осіб), яким застосовувався метод накладення пов'язки з негативним тиском («Vacuum Assisted Closure», VAC-терапія), описаний в наших попередніх публікаціях [6, 7]; контрольна група пацієнтів (16 осіб), яким застосовувався класичний «пов'язковий» метод лікування відкритих поліструктурних пошкоджень кінцівок з використанням щоденних перев'язок з розчинами антисептиків, гіпертонічного розчину.

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.

Лабораторні методи. Лейкоцитарну формулу обчислювали до початку лікувальних заходів, а також через 3 і 7 діб в забарвлених мазках крові за методом Філіпченко. Далі проводили підрахунок інтегральних гематологічних індексів, включаючи модифікований лейкоцитарний індекс інтоксикації (ЛІІ) за методом В. К. Островського [8] як показник некробіотичні процеси і рівня ендогенної інтоксикації; індекс співвідношення нейтрофілів і лімфоцитів (ІСНЛ = кількість нейтрофілів / кількість лімфоцитів), який дозволяє судити про активність запалення.

Цитологічні методи. Цитологічну оцінку перебігу ранового процесу проводили за допомогою методу Камаєва [9]. Матеріал отримували за рахунок легкого зішкрібання поверхневого шару рани за допомогою шпателя з подальшим розподілом його тонким мазком на предметному склі. Мазок висушували на повітрі і фіксували в ацетоні. Забарвлення мазків проводили за методикою Романовського, що дозволяло оцінити клітинний склад поверхневого шару рани. Для об'єктивізації оцінки цитологічної картини підраховували від 100 до 200

клітин в різних місцях препарату з подальшим відображенням клітинного складу в процентах.

Біохімічні методи. Біохімічне дослідження концентрації VEGF (фактора росту судинного ендотелію) у сироватці крові було проведено за допомогою процедури ELISA для людського VEGF («Quantikine», США) відповідно до стандартного протоколу виробника. Використовували розведення матричного розчину фосфатним буфером або сироваткою (150 μ l до 50 μ l). Зразкам з невиявленим рівнем VEGF були призначені значення 9 пг/мл, тобто мінімальний рівень виявлення. Матеріал (сироватку крові пацієнта) забирали при надходженні хворого у стаціонар, через одну, дві, три та сім діб після початку ведення пацієнта.

Статистичні методи. Статистичний аналіз проводився за допомогою програмного забезпечення Microsoft Excel. Результати були виражені як середнє значення $M \pm m$. Аналіз вірогідності розходжень між вибірками здійснювали з урахуванням парного t-критерію Стьюдента.

Результати дослідження та їх обговорення.

Вивчення гематологічних показників, що відбивають процеси ендогенної інтоксикації та імунологічної реактивності організму у хворих з поліструктурними травмами на момент надходження, продемонструвало динаміку змін, яку можна порівняти з даними мікробіологічного дослідження. У всіх пацієнтів при надходженні відзначалося достовірне збільшення абсолютного числа лейкоцитів крові – $23,5 \pm 4,5 \times 10^9 / л$, тобто в середньому в 2,6 рази в порівнянні з нормальними значеннями, підвищення частки поліморфів ($78,43 \pm 4,67\%$) з наявністю зсуву формули вліво і присутністю юних форм. ЛІІ становив в середньому 4,68, а ІСНЛ – 6,96. Іншими словами, у хворих з важкими поліструктурними високоенергетичними ранами відзначається значна інтоксикація (лейкоцитоз з тривалою стимуляцією білого паростка).

На 3 добу спостерігалось зниження показників інтоксикації та активності запалення у усіх групах, проте, в групі з VAC-терапією відзначалася статистично достовірна різниця досліджуваних показників з контрольною групою ($p < 0,05$). На тлі вакуумної терапії констатовано достовірне зниження загального рівня лейкоцитів до $15,3 \pm 2,4 \times 10^9 / л$, зменшення ЛІІ до 2,53, ІСНЛ до 3,12. У той же час, дана динаміка в контрольній групі не продемонструвала достовірної різниці в порівнянні з початком лікування (лейкоцити - $20,7 \pm 3,2 \times 10^9 / л$, ЛІІ – 3,95, ІСНЛ – 5,86).

Після 7 діб лікування спостерігалось подальше зниження показників інтоксикації і активності запалення. Не дивлячись на це, через 7 діб у хворих контрольної групи більшість досліджуваних

показників як і раніше перевищували значення норми (лейкоцити – $13,7 \pm 1,2 \times 10^9 / \text{л}$, ЛПІ – 1,95, ІСНЛ – 1,86). У пацієнтів, яким проводилася VAC-терапія, на 7 добу вдалося наблизити показники лейкоцитарної формули до практично нормальних цифр (лейкоцити – $9,7 \pm 0,9 \times 10^9 / \text{л}$, ЛПІ – 1,05, ІСНЛ – 1,6).

На момент надходження у всіх хворих контрольних та основних груп відмічався некротичний або дегенеративно-запальний тип цитограм, з наявністю переважної кількості нейтрофілів (96,78%). Крім того, в ранах визначалося значна кількість бактеріальної флори, яка була розташована позаклітинно у вигляді скупчень. В цілому відзначена позитивна динаміка перебігу ранового процесу в усіх групах хворих, однак вона була більш виражена у пацієнтів з використанням вакуумної терапії щодо контрольної групи. Так на 3 добу ведення рани у пацієнтів з використанням VAC-терапії, кількість нейтрофілів зменшувалася до середнього показника $72,15 \pm 2,38\%$, кількість макрофагів зростала до $10,95 \pm 1,53\%$, фіброblastів – до $8,11 \pm 0,93\%$, лімфоцитів – до $7,79 \pm 1,68\%$. У свою чергу, в цей же період у пацієнтів контрольної групи цитограми демонстрували меншу динаміку клітинних трансформацій: відсоток нейтрофілів зменшився до $84,24 \pm 1,11\%$, макрофагів – збільшився до $8,15 \pm 0,13\%$, фіброblastів – до $2,18 \pm 0,48\%$, лімфоцитів – до $5,43 \pm 0,92\%$.

На 7 добу у пацієнтів з обробкою рани негативним тиском кількість нейтрофілів знизилася до $52,49 \pm 6,12\%$, кількість макрофагів продовжувала зростати до $23,68 \pm 5,74\%$, фіброblastів – до $12,97 \pm 0,93\%$, лімфоцитів – до $10,86 \pm 2,66\%$. Через тиждень в контрольній групі відсоток нейтрофілів також знизився у порівнянні з попереднім етапом, однак залишався достовірно вище, ніж в досліджуваній групі ($63,55 \pm 5,43\%$). Проте, відсоток макрофагів і лімфоцитів ($21,8 \pm 4,92\%$ і $11,42 \pm 3,45\%$, відповідно) достовірно не відрізнявся від аналогічних показників в досліджуваній групі, хоча кількість фіброblastів було достовірно менше ($7,34 \pm 2,52\%$).

На основі аналізу зміни концентрації VEGF впродовж застосування пов'язок було виявлено, що протягом перших 3 діб у всіх відзначалося достовірне зростання досліджуваного показника, але більш інтенсивно у пацієнтів з VAC. Протягом періоду від 3 до 7 діб в групах з VAC-терапією було відмічено зростання концентрації VEGF; у той же період в групі хворих з традиційним веденням ран концентрація також продовжувала достовірно збільшуватись, хоча і не так швидко у порівнянні із пацієнтами з VAC-терапією.

У нашому дослідженні було проаналізовано динаміку біохімічних, гематологічних і цитологічних

показників пацієнтів. Раніше вже повідомлялося, що VAC-терапія посилює бактеріальний кліренс ран, за рахунок збільшення кровопостачання в рані, що покращує стійкість зараженої тканини до інфекції і покращує оксигенацію. Було стверджено, що збільшення локальної оксигенації тканин зменшує зростання анаеробів і підсилює оксидативний стрес нейтрофілами, руйнуючи тим самим бактерії [11]. Це може відображати можливу модуляцію імунної системи і збільшення кровопостачання в рані, викликаного негативним тиском [12]. Результати цього дослідження показали, що застосування VAC є оптимальним вибором первинного лікування ран, в порівнянні з накладенням звичайних пов'язок з точки зору імунологічної реактивності. Вже на третю добу лікування у 37,5% хворих, які отримували вакуумну терапію з'явилися клітини продуктивної фази запалення. На 7 добу у 81,63% з проведенням вакуум-терапії відмічено максимальне дозрівання грануляційної тканини, що дозволяє створити сприятливі умови для проведення закриття ран одним з методів пластичної хірургії. При порівнянні цих показників у контрольній групі, на третю добу не було виявлено істотного збільшення клітин проліферативної фази запалення, а на сьому добу дозрівання повноцінної грануляційної тканини спостерігалось лише в 68,75% випадків. Проаналізована динаміка концентрації VEGF у сироватці демонструє, що він є важливим фактором загоєння ран безпосередньо після травми. Індукований запальними клітинами та локальними умовами у рані, VEGF потенційно послаблює тканинну гіпоксію та дефіцит нутрієнтів, сприяючи розвитку ранніх подій ангіогенезу, а також посилюючи функціонування ендотеліальних клітин [13]. Максимальна активність спостерігається протягом "вікна можливостей" приблизно від 3 до 7 діб після травми. Після формування грануляційної тканини, ангіогенез припиняється і кількість кровоносних судин знижується, оскільки ендотеліальні клітини зазнають апоптозу [14-15]. Це повністю корелює із цитологічними трансформаціями, а саме зміною запально-некротичного типу цитограм із ранового вмісту на регенеративний.

Таке прискорення регенераційних процесів у рані призводило до того, що середній період стабілізації рани (тобто, утворення соковитих грануляцій, зникнення набряку) у хворих з накладанням негативного тиску складав $7,8 \pm 1,2$ ліжко-дні, що на $5,2 \pm 0,8$ ліжко-дні менше, ніж в контрольній групі. Рани 75,0% пацієнтів досліджуваної групи були готові до проведення хірургічного закриття вже на 8 добу, в той час, як рани пацієнтів контрольної групи демонстрували подібну готовність лише у 50,0% випадків.

Висновки

1. Вакуум-терапія ран пришвидшує зміну дегенеративно-некротичного типу цитограм із ранового вмісту на регенераторний. На 3 добу лікування у 37,5% хворих, які отримували вакуумну терапію, дегенеративно-некротичний тип цитограм змінюється на запальний тип, що достовірно віще ніж при застосуванні звичайних марлевих пов'язок (18,3% пацієнтів). На 7 добу у 81,63% хворих з накладанням негативного тиску і у 68,75% зі звичайними марлевими пов'язками відмічено появу регенераторних типів цитограм ($p < 0,05$).
2. На тлі вакуумної терапії ран відмічається прискорення нормалізації показників лейкоцитограми, включаючи інтегральні показники ендогенної інтоксикації та неспецифічної імунологічної реактивності, внаслідок зменшення обсягу некробіотичних процесів.
3. Концентрація судинно-ендотеліального фактора росту (VEGF) у сироватці крові пацієнтів достовірно підвищується ($p < 0,05$) у пацієнтів із вакуум-обробкою ран у порівнянні із контрольною групою внаслідок стимуляції локальної гіпоксії та механічного подразнення ранового ложа негативним тиском.
4. Вакуумна терапія дозволяє скоротити терміни підготовки ран до реконструктивних оперативних заходів у хворих із застосуванням негативного тиску в середньому на $5,2 \pm 0,8$ дні.

Перспективи подальших досліджень. В подальшому планується дослідити морфологічні особливості репаративних процесів у ранах бойового характеру під впливом вакуум-асистованої терапії.

References

1. Taylor C, Jaffery S. Management of military wounds in modern era. *Wounds*. 2009; 5: 50–8.
2. Morykwas MJ, Simpson J, Pungler K, Argenta A, Kremers L, Argenta J. Vacuum-assisted closure: state of basic research and physiologic foundation. *Plast Reconstr Surg*. 2006; 117: S121–S126. PMID: 16799379. DOI: 10.1097/01.prs.0000225450.12593.12
3. Geiger S, McCormick F, Chou R, Wangel AG. War wounds: lessons learned from Operation Iraqi Freedom. *Plast Reconstr Surg*. 2008; 122: 146–53. PMID: 18594399. DOI: 10.1097/PRS.0b013e3181773d19
4. Horrocks C. Blast injuries: biophysics, pathophysiology and management principles. *J R Army Med Corps*. 2001; 147: 28–40. PMID: 11307675. <https://doi.org/10.1136/jramc-147-01-03>
5. Murray CK, Hsu JR, Solomkin JS, Keeling JJ, Andersen RC, Ficke JR, Calhoun JH. Prevention and management of infections associated with combat-related extremities injuries. *J Trauma*. 2008; 64: S239–51. PMID: 18316968. DOI: 10.1097/TA.0b013e318163cd14
6. Naumenko LY, Horehliad OM, Mamet'ev AA, Kostrica KY. [Role of VAC in treatment of open severe polystructural damage of extremities]. *Trauma*. 2016; 17 (3): 25–6. [Ukrainian] <https://doi.org/10.22141/1608-1706.3.17.2016.75795>
7. Naumenko L, Horehliad O, Mametyev A, Kostrytca K, Domansky A, [Healing of severe polystructural limb wounds using vacuum therapy]. *Orthopaedics, Traumatology and Prosthetics*. 2017; 4. [Ukrainian] DOI: <https://doi.org/10.15674/0030-59872017457-61>
8. Ostrovskiy VK, Svitich YuM, Veber VR. Leykotsitarnyy indeks intoksikatsii pri ostrykh gnoynykh i vospalitelnykh zabolevaniyakh legkikh. *Vestnik khirurgii*. 1983; 131 (11): 21–4. [Russian]
9. Kamaev MF. *Infitsirovannaya rana i ee lechenie*. M: Meditsina, 1970. 159 s. [Russian]
10. Scherer SS, Pietramaggiore G, Mathews JC, Prsa MJ, Huang S, Orgill DP. The mechanism of action of vacuum assisted closure device. *Plast Reconstr Surg*. 2008; 122: 786–97. PMID: 18766042. DOI: 10.1097/PRS.0b013e31818237ac
11. Orgill DP, Manders EK, Sumpio BE, Lee RC, Attinger CE, Gurtner GC, Ehrlich HP. The mechanism of action of vacuum assisted closure: more to learn. *Surgery*. 2009; 146: 40–51. PMID: 19541009. DOI: 10.1016/j.surg.2009.02.002
12. Huang C, Leavitt T, Bayer LR, Orgill DP. Effect of negative pressure wound therapy on wound healing. *Curr Probl Surg*. 2014; 51: 301–31. PMID: 24935079. DOI: 10.1067/j.cpsurg.2014.04.001
13. McNulty AK, Schmidt M, Feeley T, Kieswetter K. Effects of negative pressure wound therapy on fibroblast viability, chemotactic signaling, and proliferation in a provisional wound (fibrin) matrix. *Wound Repair Regen*. 2007; 15: 838–46. PMID: 18028132. DOI: 10.1111/j.1524-475X.2007.00287.x
14. Erba P, Ogawa R, Ackermann M, Adini A, Miele LF, Dastouri P, Helm D, Mentzer SJ, et al. Angiogenesis in wounds treated by microdeformational wound therapy. *Ann Surg*. 2011; 253: 402–9. PMID: 21217515. PMCID: PMC3403722. DOI: 10.1097/SLA.0b013e31820563a8
15. Borgquist O., Ingemansson R., Malmso M. Individualizing the negative pressure wound therapy for optimal wound healing: a focused review of literature. *Ostomy Wound Manage*. 2011; 57: 44–54. PMID: 21512192

УДК 616-004.1.08:615.84

КОМПЛЕКСНЫЙ АНАЛИЗ ТЕЧЕНИЯ ЗАЖИВЛЕНИЯ СЛОЖНЫХ ПОЛИСТРУКТУРНЫХ РАН КОНЕЧНОСТЕЙ ПОД ДЕЙСТВИЕМ ЛОКАЛЬНОГО ПРИМЕНЕНИЯ ОТРИЦАТЕЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ

Горегляд А. Н., Науменко Л. Ю.

Резюме. Вакуум-ассистированное закрытия раны (VAC) проявило себя как экономически выгодный и эффективный метод лечения на протяжении последних двух десятилетий, но многообразии полученных пациентами повреждений тканей при тяжелых полиструктурных (в т.ч. боевых) травмах требует дальнейшего исследования влияния негативного давления на процесс заживления раны. Целью исследования был комплексный анализ эффективности вакуумной терапии раны (VAC) во взаимосвязи с изменениями показателей лейкоцитарной формулы и цитогрaмм с раневого содержимого у больных с тяжелыми полиструктурными высокоэнергетическими ранами. Было обнаружено, что VAC ускоряет смену дегенеративно-некротического типа цитогрaмм с раневого содержимого на регенераторный; ускоряет нормализацию показателей лейкоцитогрaммы, вследствие уменьшения объема некробиотических процессов; повышает концентрацию VEGF в сыворотке крови сокращает сроки подготовки ран к реконструктивным оперативным мероприятиям у больных с применением отрицательного давления в среднем на $5,2 \pm 0,8$ суток.

Ключевые слова: заживление ран, лечения отрицательным давлением, лейкоцитогрaмма, поверхностная биопсия, VEGF.

UDC 616-004.1.08:615.84

Complex Analysis of Healing Complex Poly-Structural Wounds of Limbs with Local Application of Negative Pressure

Goregliad A. N., Naumenko L. Yu.

Abstract. Vacuum-assisted closure of the wound (VAC) has proven itself to be an economically beneficial and effective method of treatment over the past two decades. Nonetheless, a variety of tissue damage received by patients in severe poly-structural (including combat) injuries requires further investigation of the negative pressure effect on wounds healing process.

The purpose of the study was to provide a comprehensive analysis of the effectiveness of vacuum assistance closure (VAC) wound therapy in association with white blood count changes as well as with cytological findings at wound bed in patients with severe poly-structural high-energy combat wounds.

Material and methods. 34 cases of severe musculoskeletal injuries of the lower and upper limbs were examined. 18 patients were included into the investigated group with application of negative pressure on the wound. Standard wound treatment with antiseptics and the application of gauze dressings were applied to 16 patients in the control group. Evaluation of the results included a comparison of VEGF serum level by ELISA, white blood count with the calculation of integral leukocyte coefficients, and cytological examination of the cells harvested from wound bed before the application of treatment, and after the 3rd and the 7th days of application in patients of main and control groups.

Results and discussion. Vacuum-therapy of wounds accelerates the change of degenerative-necrotic type of wound cytological profile to regenerative one. At the 3rd day of treatment in 37.5% of patients receiving vacuum therapy, the degenerative-necrotic type of cytological changes to the inflammatory type, which is significantly higher than with the use of conventional gauze bandages (18.3% of patients). At the 7th day we observed suppression in 81.63% of patients with negative pressure and in 68.75% with normal gauze dressings there appeared regenerative types of cytological profiles ($p < 0.05$). On the basis of wounds vacuum therapy, an acceleration of white blood cells parameters normalization, including integral indicators of endogenous intoxication and non-specific immunological reactivity, was observed due to the decrease in the volume of necrosis.

Conclusions. Concentration of vascular endothelial growth factor (VEGF) in blood serum of patients was significantly increased ($p < 0.05$) in patients with vacuum wound treatment compared to control group. This happened due to stimulation of local hypoxia and mechanical stimulation of the wound bed with negative pressure. Vacuum therapy reduces wound preparation time for reconstructive surgical interventions in patients with negative pressure on average by 5.2 ± 0.8 days.

Keywords: wound healing, negative pressure treatment, white blood count, cytology, VEGF.

Стаття надійшла 26.02.2018 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs03.03.083

УДК 616 – 002.78:616.12 – 008.331. 1:616.124.2]

Данюк І. О., Доценко С. Я., Рекалов Д. Г.

ОСОБЛИВОСТІ РЕМОДЕЛЮВАННЯ ЛІВОГО ШЛУНОЧКА У ХВОРИХ АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ НА ФОНІ ПЕРВИННОЇ ПОДАГРИ В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ НИРОК

Запорізький державний медичний університет, Україна

daniuk.inna.alex@gmail.com

Збільшення захворюваності на подагру та її часта асоціація з артеріальною гіпертензією потребує детального дослідження особливостей ураження серця та нирок як основних органів-мішеней. З метою дослідження зв'язку між функціональним станом нирок та особливостями ремоделювання лівого шлуночка було досліджено 50 чоловіків, хворих на первинну подагру із синдромом артеріальної гіпертензії. Методом трансторакальної ехокардіоскопії визначали основні морфологічні та функціональні параметри лівого шлуночка, досліджували концентрацію сечової кислоти, креатиніну, цистатину С у сироватці та рівень альбумінурії. Виявлено достовірне збільшення об'ємних показників лівого шлуночка, зменшення фракції викиду на 8,3% та переважання в структурі геометрії концентричної гіпертрофії лівого шлуночка у хворих подагрою порівняно з контролем. Встановлено зв'язок між збільшенням альбумінурії та сироваткового вмісту цистатину С та погіршенням систолічної та діастолічної функції лівого шлуночка. Виявлено, що концентрація цистатину С в крові починає збільшуватись в період субклінічного зниження швидкості клубочкової фільтрації при нормальному рівні альбумінурії та креатиніну.

Ключові слова: подагра, артеріальна гіпертензія, ремоделювання лівого шлуночка, альбумінурія, цистатин С.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота є фрагментом НДР «Особливості ремоделювання судин еластичного типу та ранніх проявів нефропатії у хворих на есенціальну гіпертензію у поєднанні з метаболічним синдромом та інсуліннезалежним цукровим діабетом», № держ. реєстрації: 0110U002667.

Вступ. Подагра – найбільш часта причина запального артриту у чоловіків старше 30 років, на частку якої припадає від 0,1% до 1,7% загальної захворюваності [8]. Розповсюдженість хвороби в

деяких регіонах України складає понад 400 на 100 тис. населення, а питома вага хвороби серед ревматичних захворювань в Україні досягає 1,5-2% [1]. Нирки є одним із основних органів-мішеней для подагри, хронічний перебіг якої призводить до формування подагричної нефропатії [3, 5, 7]. Активна ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, оксидативний стрес та ендотеліальна дисфункція, що мають місце у хворих на подагру, сприяють формуванню артеріальної гіпертензії (АГ), що є найбільш частим коморбідним станом у хворих на подагру [5, 7, 9, 10, 12]. Ремоделювання лівого шлуночка (ЛШ) – закономірний процес перебудови міокарду у хворих АГ, а наявність супутньої патології впливає на особливості цього процесу [2]. Саме тому перспективним є дослідження особливостей кардіо-ренальних взаємовідношень у хворих з коморбідністю.

Мета роботи: дослідити зв'язок між функціональним станом нирок та особливостями ремоделювання лівого шлуночка у хворих АГ на фоні первинної подагри.

Матеріали та методи дослідження. Група дослідження – 50 чоловіків, хворих на первинну подагру із синдромом АГ (середній вік $53,4 \pm 8,2$ років). Контрольна група – 20 практично здорових чоловіків (в середньому $49,5 \pm 4,5$ років).

Трансторакальну ехокардіоскопію проводили за допомогою ультразвукового апарату «ULTIMA PRO-30» (м. Харків). Визначали основні морфологічні та функціональні параметри ЛШ. Для визначення типу геометрії ЛШ розраховували відносну товщину стінок ЛШ, проводили розрахунок маси міокарду ЛШ (ММЛШ) та індексу ММЛШ (ІММЛШ). Із лабораторних методів проводилося визначення концентрацій сечової кислоти, креатиніну, цистатину С у сироватці крові. Розраховували швидкість клубочкової фільтрації за допомогою формули СКД-ері. Для діагностики альбумінурії використовували співвідношення вмісту альбуміну

до концентрації креатиніну в сечі в одноразовій вранішній порції сечі.

Критеріями включення були наявність інформованої згоди на участь у дослідженні 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.), первинний характер подагри, розвиток АГ на фоні подагри, відсутність систематичної антигіпертензивної та гіпоурикемічної терапії протягом щонайменше трьох місяців перед включенням в дослідження.

В дослідження не включались хворі з вторинною подагрою, декомпенсованим цукровим діабетом, ішемічною хворобою серця, загостренням хронічних хвороб та онкологічними захворюваннями.

Статистична обробка результатів проводилася з використання програми "Statistica 6.0". Аналіз нормальності розподілу показників визначали за допомогою критерію Шапіро-Уїлка. Результати представлені у вигляді середнього арифметичного (M) та стандартного відхилення (m) при нормальному розподіленні ознак та у вигляді медіани (Me) та інтерквартильного розмаху [Q25; Q75] при розподіленні, відмінному від нормального. Для порівняння груп використовували t-тест Ст'юдента (у випадку нормального розподілення ознаки) та критерій Манна-Уїтні (при асиметричному розподіленні). Для визначення зв'язку між показниками проводили кореляційний та однофакторний дисперсійний аналіз. Різницю між значеннями вважали статистично достовірною при рівні критерію значимості $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення. Результати дослідження представлені в таблиці 1.

Було встановлено достовірне збільшення об'ємних параметрів ЛШ та його маси у хворих на подагру. Виявлено, що кінцево-діастолічний розмір (КДР) ЛШ був на 10,8% ($p = 0,02$), кінцево-систолический (КСР) ЛШ на 22,2% ($p = 0,01$), кінцево-діастолічний об'єм (КДО) ЛШ на 32,0% ($p = 0,01$), кінцево-систолический об'єм (КСО) ЛШ на 65,0% ($p < 0,001$), товщина міжшлуночкової перетинки (МШП) на 37,6 % ($p < 0,001$), товщина задньої стінки (ЗС) ЛШ на 36,3 % ($p < 0,001$) були достовірно більшими порівняно з контролем. Також у хворих на подагру спостерігалось зменшення фракції викиду (ФВ) на 8,3 % ($p = 0,001$). Встановлено достовірне погіршення функції нирок у хворих на подагру. Виявлено збільшення вмісту креатиніну на 30,2% ($p < 0,001$), цистатину С ($p < 0,001$), рівню альбумінурії ($p < 0,001$) та зниження швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) на 24,1% ($p < 0,001$).

Таблиця 1 – Морфологічні параметри ЛШ та показники функції нирок

Показник	Подагра + АГ (n=50)	Контроль (n=20)
КДР, см	5,1 ± 0,75	4,6 ± 0,48**
КДО, мл	133,0 ± 40	108,1 ± 17,4**
КСР, см	3,3 ± 0,7	108 ± 17,4**
КСО, мл	53,0 [34; 68]	32,6 ± 4,8**
ФВ, %	61,4 ± 7,1	67,0 ± 4,1**
МШП, см	1,28 ± 0,13	0,93 ± 0,1*
ЗС ЛШ, см	1,24 ± 0,14	145,0 ± 29,2
ММЛШ, г	273,5 ± 82,7	145,0 ± 29,2*
iММЛШ, г/м ²	142,2 ± 41,3	75,6 ± 15,6*
Креатинін, моль/л	97,3 ± 18,2	74,5 ± 8,4*
СКД-ері	80,0 ± 22,5	105,4 ± 6,7*
Цистатин С, мг/л	1,78 ± 0,41	0,89 ± 0,11*
Альбумінурія, мг/г	25,0 [14; 56]	8,5 [6; 11]*
Сечова к-та, ммоль/л	530,1 ± 74,5	347,2 ± 75,7

Примітка: * – достовірна різниця між першою та другою групами.

Аналіз структури типів геометрії ЛШ показав, що у хворих на подагру переважаючими типами геометрії ЛШ були концентрична гіпертрофія (44%) та концентричне ремоделювання ЛШ (26%).

При проведенні кореляційного аналізу встановлено, що рівень альбумінурії достовірно корелював з наступними показниками: віком пацієнта ($R = +0,35$, $p < 0,05$, тривалістю подагри ($R = +0,5$, $p < 0,05$), концентрацією сечової кислоти в сироватці крові ($R = +0,3$, $p < 0,05$). Виявлено зв'язок між рівнем альбумінурії та станом внутрішньосерцевої гемодинаміки. Так, рівень альбумінурії корелював з КСР ЛШ ($r = +0,3$, $p < 0,05$), КДР ЛШ ($r = +0,35$, $p < 0,05$), КДО ($r = +0,45$, $p < 0,05$), КСО ($r = +0,3$, $p < 0,05$), ФВ ($r = -0,3$, $p < 0,05$), товщиною МШП ($r = +0,3$, $p < 0,05$), товщиною ЗС ЛШ ($r = +0,35$, $p < 0,05$), ММЛШ ($r = +0,4$, $p < 0,05$) та iММЛШ ($r = +0,5$, $p < 0,05$). У хворих на подагру встановлено достовірний кореляційний зв'язок між ШКФ та концентрацією сечової кислоти в сироватці крові ($r = +0,55$, $p < 0,05$). Проведений багатфакторний дисперсійний аналіз показав, що у хворих на подагру тривалість подагри достовірно впливала на ШКФ ($p = 0,002$).

Проаналізовано рівень альбумінурії в залежності від типу геометрії ЛШ. Отримані результати представлені на **рис. 1**.

Як видно з графічного зображення, рівень альбумінурії не був розподілений нормально. Найменший розмах та медіана рівню альбумінурії були зафіксовані у осіб з нормальною геометрією (НГ) ЛШ; найбільше значення медіани та інтерквартильного розмаху мали особи з концентричною

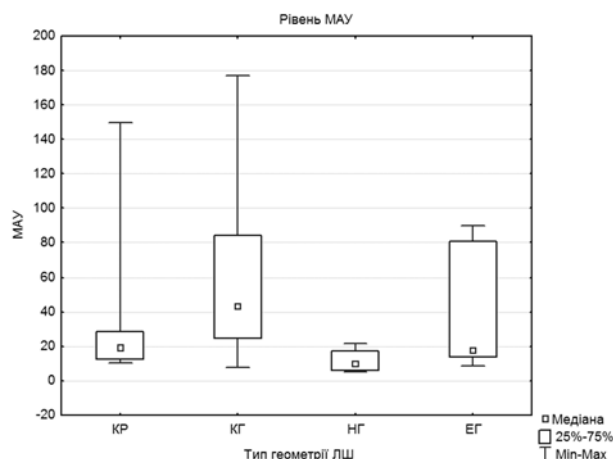


Рис. 1. Рівень альбумінурії в залежності від типу геометрії лівого шлуночка

гіпертрофією (КГ) ЛШ та ексцентричною гіпертрофією (ЕГ) ЛШ.

Було встановлено, що у хворих з альбумінурією ($n = 19$) порівняно з хворими без альбумінурії ($n = 31$) спостерігалось погіршення систолічної функції ЛШ, що проявлялось у збільшенні КСР на 7,8% ($p = 0,04$), КСО ($p = 0,03$) та зменшенні ФВ на 9,3% ($p = 0,003$). Також у пацієнтів з альбумінурією спостерігалось достовірне збільшення ММЛШ на 16,3% ($p = 0,02$) та іММЛШ на 20,3% ($p = 0,02$).

Діастолічна функція ЛШ погіршувалась у випадку наявності альбумінурії. З 19 хворих на подагру, в яких виявлено альбумінурію, у 4 осіб було діагностовано I тип діастолічної дисфункції (ДД) (сповільненої релаксації), у 7 – II тип (псевдонормальний), у 8 – III тип (рестриктивний), а випадків з нормальною діастолічною функцією ЛШ зафіксовано не було. Результати представлено на рис. 2.

Чоловіки, що мали збережену діастолічну функцію ЛШ не мали альбумінурії, а переважна кількість хворих ($n = 19$) мали I тип ДД, в той час, як зустрічальність III типу ДД була мінімальною. Результати представлені графічно на **рисунку 2**.

Встановлено, що у осіб з першим ступенем АГ концентрація сироваткового креатиніну та рівень альбумінурії не мали достовірної різниці від аналогічних показників групи здорових ($p > 0,05$), а вміст цистатину С був на 68,5 % більшим ($p < 0,001$). Отримані результати узгоджуються з рядом науко-

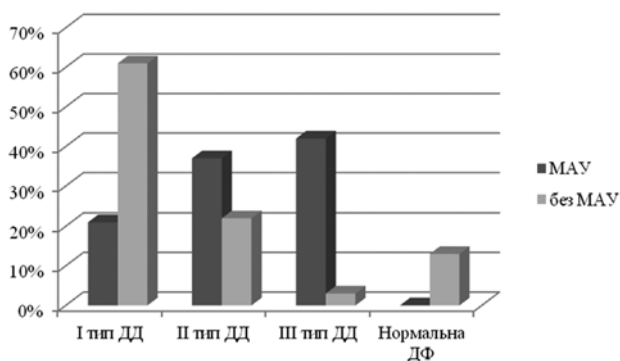


Рис. 2. Діастолічна функція лівого шлуночка у хворих в залежності від альбумінурії

вих робіт, які показали, що концентрація цистатину С починає збільшуватись на етапі субклінічного ураження нирок при відсутності альбумінурії та нормальній концентрації креатиніну [4, 6]. Концентрація цистатину С також мала зв'язок з гемодинамічними параметрами ЛШ: КДР ($r = +0,4$, $p < 0,05$), КСР ЛШ ($r = +0,4$, $p < 0,05$), КДО ($r = +0,4$, $p < 0,05$), КСО ($r = -0,4$, $p < 0,05$), ФВ ($r = -0,3$, $p < 0,05$), товщиною МШП ($r = +0,2$, $p < 0,05$), товщиною ЗС ЛШ ($r = +0,4$, $p < 0,05$), ММЛШ ($r = +0,4$, $p < 0,05$) та іММЛШ ($r = +0,5$, $p < 0,05$), що також узгоджується з результатами деяких зарубіжних наукових робіт [11].

Висновки

1. Хворі на первинну подагру в поєднанні із АГ характеризуються значним погіршенням систолічної та діастолічної функції ЛШ та переважанням в структурі геометрії концентричної гіпертрофії ЛШ, яка є найбільш несприятливим типом ремоделювання.
2. У хворих на подагру в поєднанні із АГ існує кореляція між збільшенням альбумінурії та погіршенням морфо-функціональних показників ЛШ, що є відображенням концепції кардіоренального синдрому та вказує на залежність серцево-судинної системи від функціональної здатності нирок.
3. Збільшення сироваткового вмісту цистатину С достовірно корелює із погіршенням показників систолічної функції ЛШ та починає підвищуватись в сироватці крові в період субклінічного зниження ШКФ при нормальному рівні альбумінурії.

Перспективи подальших досліджень. В подальшому планується вивчення особливостей ремоделювання серця та судин на фоні системних захворювань сполучної тканини.

References

1. Dzyak GV, Homazyuk TA. *Podagra: "kapkan metabolichnih problem"* [Gout: "a trap of metabolic problems"]. Dnipropetrovsk: OOO "Royal print", 2010. [Ukrainian]
2. Sirenko YuN. *Gipertonicheskaya bolezn i arterialnyie gipertenzii* [Hypertonic disease and arterial hypertension]. Donetsk: Izdatel Zaslavskiy 2011. [Russian]
3. Habizhanova VB. Klinicheskie formy uratnogo porazheniya pochek u bolnyih podagroy [Clinical forms of urate kidney damage in patients with gout]. *Medicine*. 2014; 10: 46-8. [Russian]

4. Svensson-Färbom P, Ohlson Andersson M, Almgren P, Hedblad B, Engström G, Persson M, Christensson A, Melander O. Cystatin C identifies cardiovascular risk better than creatinine-based estimates of glomerular filtration in middle-aged individuals without a history of cardiovascular disease. *J Intern Med.* 2014; 275 (5): 506-21. PMID: 24279862. DOI: 10.1111/joim.12169
5. Ferri C. The problem of cardio-renal diseases in patients with gout. *Curr Med Res Opin.* 2017; 33: 9-13. PMID: 28952391. DOI: 10.1080/03007995.2017.1378518
6. Fan L, Inker LA, Rossert J, Froissart M, Rossing P, Mauer M, Levey AS. Glomerular filtration rate estimation using cystatin C alone or combined with creatinine as a confirmatory test. *Nephrol Dial Transplant.* 2014; 29 (6): 1195-203. PMID: 24449101. PMCID: PMC4471437. DOI: 10.1093/ndt/gft509
7. Roughley MJ, Belcher J, Mallen CD, Roddy E. Gout and risk of chronic kidney disease and nephrolithiasis: meta-analysis of observational studies. *Arthritis Res Ther.* 2015; 17: 90. PMID: 25889144. PMCID: PMC4404569. DOI: 10.1186/s13075-015-0610-9
8. Ragab G, Elshahaly M, Bardin TJ. Gout: An old disease in new perspective: a review. *Adv Res.* 2017; 8 (5), 495-511. PMCID: PMC5512152. Doi: 10.1016/j.jare.2017.04.008
9. Grayson PC, Kim SY, LaValley M, Choi HK. Hyperuricemia and incident hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2011; 63 (1): 102-10. PMID: 20824805. PMCID: PMC3016454. DOI: 10.1002/acr.20344
10. Zamudio-Cuevas Y, Hernández-Díaz C, Pineda C, Reginato AM, Cerna-Cortés JF, Ventura-Ríos L, López-Reyes A. Molecular basis of oxidative stress in gouty arthropathy. *Clin Rheumatol.* 2015; 34 (10): 1667-72. PMID: 25854697. DOI: 10.1007/s10067-015-2933-y
11. Li X, Zhu H, Li P, Xin Q, Liu J, Zhang W, Xing YH, Xue HJ. Serum cystatin C concentration as an independent marker for hypertensive left ventricular hypertrophy. *Geriatr Cardiol.* 2013; 10 (3): 286-90.
12. Borghi C, Rosei EA, Bardin T, Dawson J, Dominiczak A, Kielstein JT, Manolis AJ, Perez-Ruiz F, Mancina G. Serum uric acid and the risk of cardiovascular and renal disease. *J Hypertens.* 2015; 33 (9), 1729-41. discussion 1741. PMID: 26136207. DOI: 10.1097/HJH.0000000000000701

УДК 616 – 002.78:616.12 – 008.331. 1:616.124.2]

ОСОБЕННОСТИ РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ НА ФОНЕ ПЕРВИЧНОЙ ПОДАГРЫ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ПОЧЕК

Данюк И. А., Доценко С. Я., Рекалов Д. Г.

Резюме. Увеличение заболеваемости подагрой и ее частая ассоциация с артериальной гипертензией требует детального исследования особенностей поражения сердца и почек как основных органов-мишеней. С целью исследования связи между функциональным состоянием почек и особенностями ремоделирования левого желудочка было исследовано 50 мужчин, больных первичной подагрой с синдромом артериальной гипертензии. Методом трансторакальной эхокардиоскопии определяли основные морфологические и функциональные параметры левого желудочка, исследовали концентрацию мочевой кислоты, креатинина, цистатина С в сыворотке и уровень альбуминурии. Выявлено достоверное увеличение объемных показателей левого желудочка, уменьшение фракции выброса на 8,3 % и преобладание в структуре геометрии концентрической гипертрофии левого желудочка у больных подагрой по сравнению с контролем. Установлено связь между увеличением альбуминурии и сывороточной концентрацией цистатина С и ухудшением систолической и диастолической функции левого желудочка. Выявлено, что концентрация цистатина С в крови начинает увеличиваться в период субклинического снижения скорости клубочковой фильтрации при нормальном уровне альбуминурии и креатинина.

Ключевые слова: подагра, артериальная гипертензия, ремоделирование левого желудочка, альбуминурия, цистатин С.

UDC 616 – 002.78:616.12 – 008.331. 1:616.124.2]

Features of Left Ventricle Remodeling in Patients with Hypertension on the Primary Gout Background depending on Functional State of Kidneys

Daniuk I. O., Dotsenko S. Ya., Rekalov D. G.

Abstract. Gout is the most common cause of inflammatory arthritis in men elder 30, whose share accounts are from 0,1 % to 1,7 % of the total morbidity. An increase of the incidence of gout and its frequent association with hypertension require a detailed study of the features of heart and kidneys damage as the main target organs.

The purpose of the study was to investigate the correlation between functional state of the kidneys and features of the left ventricle (LV) remodeling in patients with hypertension combined with primary gout.

Material and methods. 50 men with primary gout with hypertension and 20 healthy men were investigated. We used ultrasound to detect the main morphological and functional parameters of LV. Concentration of serum uric acid, creatinine, cystatin C and the level of albuminuria were also determined.

Results and discussion. In the course of study we found the significant increase of volumetric parameters of LV and significant decrease of ejection fraction on 8,3% in patients with gout. The prevalent type of LV geometry was concentric hypertrophy (44%). Albuminuria level significantly correlated with age of patients ($R = +0,35$, $p < 0,05$), duration of gout ($R = +0,5$, $p < 0,05$) and concentration of uric acid in serum ($R = +0,3$, $p < 0,05$). We detected the connection between albuminuria level increasing and increasing of LV volumetric parameters, LV mass ($r = +0,4$, $p < 0,05$) and reduction of ejection fraction ($r = -0,3$, $p < 0,05$). Patients with albuminuria ($n = 19$) in comparison to patients without albuminuria ($n = 31$) were characterized by decrease of ejection fraction on 9,3%. Moreover, there was a significant increase of LV mass on 16,3% and index of LV mass on 20,3% in comparison to patients without albuminuria.

In patients with hypertension of the first degree the concentration of serum creatinine and level of albuminuria were not significantly different from the same parameters of the control group but cystatin C concentration was on 68,5% higher ($p < 0,001$). Serum level of cystatin C correlated with ejection fraction ($r = -0,3$, $p < 0,05$) and LV mass ($r = +0,4$, $p < 0,05$).

Conclusions. Patients with hypertension combined with primary gout are characterized by significant deteriorations of systolic and diastolic function of LV and prevalence of concentric hypertrophy in the remodeling structure. There is the significant correlation between albuminuria increasing and worsening of morphological and functional parameters of LV which indicate dependence of cardiovascular system from renal function. The increase in the serum level of cystatin C significantly correlates with the deterioration of the LV systolic function and begins to increase in the period of subclinical reduction of GFR and normal level of albuminuria.

Keywords: gout, hypertension, remodeling of the left ventricle, albuminuria, cystatin C.

Стаття надійшла 09.03.2018 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs03.03.088

УДК 616.833-06:616.517]-092-056.83

Ковальова О. С., Федотов В. П.

ОСОБЛИВОСТІ ТОНУСУ ТА РЕАКТИВНОСТІ ВЕГЕТАТИВНОЇ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ У ХВОРИХ НА ПСОРІАЗ КУРЦІВ ТЮТЮНУ

Запорізький державний медичний університет, Україна

olgasergh@gmail.com

Метою роботи було встановити вплив куріння на перебіг псоріазу за даними вивчення тонусу і реактивності вегетативної нервової системи у хворих на псоріаз курців тютюну.

Обстежено 85 хворих на псоріаз у віці 25-55 років (чоловіків 50, жінок 35), з них 33 не курили, а 52 – курили 10 років і більше. Група порівняння – 50 курців тютюну без дерматозу. Досліджували хворих по Вейна А. М. за допомогою анкетування, а також реєстрації дермографізму та варіабельності серцевого ритму за допомогою «Cardio Lab». За даними анкетування були виявлені значні порушення вегетативної нервової системи у курців тютюну хворих на псоріаз в порівнянні з хворими які не курили, що викликає торпідність до проведеної терапії. При вивченні дермографізму та варіабельності серцевого ритму ми відзначили у цих хворих сповільнену реакцію мікроциркуляторного русла з переважним участю симпатичного відділу вегетативної нервової системи, на відміну від хворих на псоріаз, які не курили тютюн, у яких переважав парасимпатичний відділ вегетативної нервової системи. Зміни вегетативної регуляції залежали не тільки від тяжкості перебігу псоріазу, але і звички куріння.

Ключові слова: вегетативна нервова система, псоріаз, тютюн, дермографізм, шкіра, реакція, анкетування, анамнез.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, 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», № державної реєстрації 0113U000800.

Вступ. Псоріаз відносять до найбільш поширених дерматозів, на нього хворіють 2-3% населення земної кулі [6, 7, 8]. Окрім високої питомої ваги псоріазу серед інших хвороб шкіри, слід відзначити зростання реєстрації цього дерматозу, збільшення

випадків тяжких форм, виразну резистентність до терапії [10, 11]. Псоріаз і до цього часу залишається захворюванням з невиясненою етіологією. В останні роки велика увага при вивченні псоріазу приділяється коморбідним станами, як з транссиндромальною коморбідністю (ожиріння, гіпертонічна хвороба, психоемоційні порушення) так і з транснозологічною коморбідністю (інфекції, куріння, алкоголізм та ін.). Нашу увагу привернуло куріння, яке залишається поширеною звичкою і багатогранною проблемою, яке має медичний, соціальний, психологічний і економічний аспекти [2, 5, 9].

У багатьох роботах було встановлено, що куріння суттєво впливає на перебіг багатьох захворювань внутрішніх органів і шкіри через значні зміни біохімічних показників, стан імунної і нервової системи [12, 13].

Роль куріння при псоріазі не вивчалась, були лише окремі констатації про негативний вплив цієї звички на перебіг псоріазу. Вивчення впливу тютюну на нейровегетативні процеси з розробкою корегуючої терапії у цих хворих є актуальним питанням.

Мета роботи: встановити вплив куріння на перебіг псоріазу за даними вивчення тонусу та реактивності вегетативної нервової системи (ВНС) у хворих на псоріаз курців тютюну.

Матеріал і методи дослідження. Обстежено 85 хворих на псоріаз віком 25-55 років (чоловіків – 50, жінок – 35). З них 33 не палили, а 52 – палили 10 років і більше. Бляшковий псоріаз встановлений у 62 хворих, краплевидний – у 10, інтритригінозний – у 6, ексудативний – у 7. Група порівняння складалася з 50 курців тютюну 10 років і більше, но без псоріазу та інших захворювань шкіри і внутрішніх органів, аналогічного віку і статі. Контрольна група складалася з 38 практично здорових осіб, які не курили тютюн.

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.

Оцінку загального стану вегетативної нервової системи у досліджених хворих проводилася на підставі аналізу загальноприйнятих стандартизованих дерматологічних клінічних тестів. Так, визначали наявність синдрому вегетативної дисфункції за допомогою «схеми опиту хворого для визначення ознак вегетативних змін» за А.М. Вейном шляхом підрахування загальної кількості балів. При наявності синдрому судили по сумарній кількості балів, якщо сума їх була більше 15. Також вивчалась реакція мікроциркуляторного русла шкіри на механічне подразнення шляхом реєстрації дермографізму для оцінки локальної, сегментарної та віддаленої від місця ураження реактивності вегетативної нервової системи [2, 3, 4].

Отримані результати оцінювали:

- за початком прояву: ранній (до 10 хв.), нормальний (10-20 хв.), уповільнений (більше 20 хв.), відсутній;
- за тривалістю: нетривалий (до 2 хв.), нормальний (2-8 хв.), застійний (тривалий, більше 8 хв.);
- за ступенем виразності: рожевий, білий, червоний, уртикарний, геморагічний;
- за симетричністю: симетричний, асиметричний;
- за поширеністю: обмежений, поширений (рефлекторний, до 1-3 см і більше);
- за розповсюдженістю проявів: локальний, сегментарний, розповсюджений (2 і більше не суміжних дерматозах).

Математичний аналіз варіабельності серцевого ритму [1] (BCP) здійснювався за допомогою системи комп'ютерної кардіографії «Cardio Lab» комплектації НТЦ «ХАІ Медіком» (м. Харків). На екрані монітора відображалася ЕКГ, яка реєструвалася в 3-х стандартних відведеннях, потім обиралися активна ЕКГ за одним відведенням. В якості активного обиралися відведення з максимальною амплітудою R-піка та мінімальним рівнем перешкод. Реєстрація показників BCP проводилась в 10-хвилинному режимі запису відповідно до стандартних протоколів дослідження в базальному положенні для виявлення вихідного стану симпатичної або парасимпатичної ланки. Запис показників BCP здійснювався за стандартним протоколом (вранці з 9:00 до 12:00 годин за комфортних умов після 15-хвилинної адаптації, при цьому протягом 24 годин до початку дослідження пацієнти не вживали каву, алкоголь, препарати, що впливають на показники BCP. Подальша обробка проводилася за спеціальною програмою.

Оцінку ступеня напруження адаптаційних реакцій серцево-судинної системи виконували за наступними показниками:

- BAP – варіаційний розмах RR інтервалів (мс);
- AMo – амплітуда моди (%);
- IBP – індекс вегетативної рівноваги (від. од.);
- IH – індекс напруження Баєвського (від. од.);
- ПАПР – показник адекватності процесів регуляції (від. од.).

Для оцінки напруги компенсаторних механізмів організму та вегетативного тону визначали IH Баєвського. AMo – відображала активність симпатичного відділу ВНС. IBP виражав баланс симпатичних і парасимпатичних впливів на серце.

ПАПР характеризував співвідношення між активністю симпатичного відділу ВНС та провідним рівнем функціонування синусового вузла [1].

Вегетативну реактивність оцінювали при проведенні кліноортостатичної проби з виділенням і типів: симпатотонічного, гіперсимпатикотонічного, асимпатикотонічного.

За результатами кліноортостатичної проби оцінювали вегетативне забезпечення серцевої діяльності з виділенням достатнього забезпечення та 5 патологічних варіантів: з надлишковим вилученням симпатико-адреналової системи (гіперсимпатикотонічний) і недостатньою її функцією (асимпатикотонічний, гіпердіастолічний, симпатикоастенічний і астеносимпатичний).

Статистична обробка отриманих результатів. Статистичний аналіз даних здійснювався з використанням пакетів програм Microsoft Excel 2010; Statistica 6,0 (Statsoft Inc., США). Визначали середні значення за кожним з показників (M), їхні відхилення то похибки (m), достовірність різниці значення між даними, що порівнювалися (p).

Для оцінки вірогідності використовували непараметричний критерій (U – критерій Вілкінсона-Манна-Уїтні), також застосовували коефіцієнт ранкової кореляції Спірмена (Чс) при оцінці взаємозв'язку між показниками. У всіх випадках розбіжності прийнято вважати статистично значущими при $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення. При аналізі результатів анкетування за Вейном А. М. було встановлено, що кількість хворих курців на псоріаз, що досягли межі 15 балів (мінімальний поріг для встановлення синдрому вегетативної дисфункції), було 100%. В той же час у курців без проявів дерматозу він був на рівні 80%, а у хворих на псоріаз, які не палили – 89%.

За загальною кількістю балів, що були отримані після анкетування, хворі на псоріаз курців тютюну статистично значимо ($p \leq 0,05$) перевищували показники хворих на псоріаз, які не палили і курців тютюну без наявності псоріазу: $31 \pm 3,8$ балів проти $21 \pm 3,5$ балів і $22 \pm 6,8$ балів, відповідно (у контрольній групі – $8 \pm 3,9$ балів).

Отримані нами дані можна розцінювати як ознака більш значних порушень ВНС у хворих на псоріаз, які палили тютюн, у порівнянні з хворими на псоріаз, які не палили та курцями без проявів дерматозу. Тому ми можемо стверджувати, що куріння може зумовлювати торпидність псоріазу до традиційної терапії. Для визначення характеру та напрямку порушень було проведено дослідження тонуусу та реактивності ВНС за допомогою визначення дермографізму.

Порівняльний аналіз даних дослідження показників дермографізму показав, що у хворих на псоріаз курців тютюну, на відміну від хворих на псоріаз групи порівняння, які не палили, спостерігалась статистично достовірна зустрічальність ($p \leq 0,05$): за початком прояву-уповільненого у 4 рази; за вираженістю - розповсюдженого дермографізму у 1,84 рази; а також за кількістю випадків, при яких дермографізм був відсутній у 1,8 рази, що було також характерне для курців.

Отримані дані ми розцінили як уповільнену реакцію мікроциркуляторного русла у відповідь на механічне подразнення із перевагою участі симпатичного відділу ВНС хворих які палили тютюн. В той же час у хворих на псоріаз які не палили дермографізм як був раніший із перевагою парасимпатичного відділу ВНС.

У поодиноких хворих на псоріаз, які палили, нами були виявлені застійний і асиметричний дермографізм, розлиті його форми. Це ми розцінюємо як парадоксальні або спотворені редакції ВНС на токсичну дію компонентів тютюну, що потребує більш поглибленого і системного вивчення.

Стан вегетативної регуляції серцевої діяльності за допомогою апарату «Cardio Lab» вивчено у 85 хворих, з них 33 не палили, а 52 – палили 10 років і більше. У пацієнтів вивчали вегетативний тонус (ВТ), вегетативну реактивність (ВР) і вегетативне забезпечення (ВЗ).

При дослідженні вихідного ВТ визначено, що у хворих на псоріаз переважала симпатикотонія у 78,3 % пацієнтів які не палили і 78,6 % - які палили тютюн. Ваготонія частіше ($p < 0,05$) відмічена серед пацієнтів, які палили: у 14,5 % осіб і у хворих на псоріаз, що не палили – 15,14 %, ейтонія була у пацієнтів групи контролю – 60 %, що було статистично достовірно ($p < 0,05$).

Серед досліджених хворих на псоріаз порушення ВР діагностовано у 75 %, які не палили та у 86 % хворих, які зловживали тютюном. В обох групах хворих на псоріаз переважали асимпатикотонічний і гіперсимпатикотонічні варіанти ВР.

Адаптаційно-компенсаторні можливості організму визначалися за допомогою проведення кліноостатичної проби. Так, недостатнє ВЗ зафіксова-

но у 84,2 % пацієнтів які палили тютюн та 70,4 % - які не палили. Серед обстежених обох груп переважали гіпердіастолічний і асимпатикотонічний варіанти ВЗ.

При вивченні вегетативної регуляції у хворих на псоріаз залежно від ступеня тяжкості псоріатичного процесу виявлені одні спрямовані зміни зі зростанням тяжкості шкірного процесу, при цьому у хворих які палили вони більш виражені.

З прогресуванням тяжкості псоріатичного процесу в обох групах визначалась перевага центральної симпатичної регуляції діяльності серця зі зниженням вагусної та гуморальної регуляції серцевого ритму.

Так, у пацієнтів хворих на псоріаз які палили тютюн при легкому ступені тяжкості АМо була достовірно збільшена на 21,2% ($p \leq 0,05$) по відношенню до аналогічного ступеню тяжкості у хворих які не палили, ВАР – достовірно знижений на 13,2% ($p \leq 0,05$), ІН-збільшений на 9,1%, ІВР – підвищений на 3,9%, ПАПР – збільшений на 6,2%. При середньому ступені тяжкості у пацієнтів які палили ці показники були, відповідно – 29,2%, 18,1%, 58,4%, 28%, 15,1%, а при тяжкому ступені: 46,2%, 24,8%, 96,2%, 46,2%, 38,1% ($p \leq 0,05$).

Таким чином, у досліджених хворих на псоріаз зміни вегетативної регуляції серцево-судинної системи залежали не лише від тяжкості псоріатичного процесу, а й наявності куріння тютюну.

Висновок. Вивчення результатів анкетування по А. М. Вейну та особливостей локального дермографізму та варіабельності серцевого ритму на апараті «Cardio Lab» у хворих на псоріаз курців тютюну дозволили зробити висновок про важливу роль периферійного відділу нервової системи у патогенезі псоріазу. Можливо, ініціація запалення у хворих на псоріаз курців тютюну починається переважно із периферійних ланок ВНС при подразненні нейрорецепторів відповідними медіаторами або після первинного контакту імунної системи з чужорідним агентом. Важливу роль при цьому відіграють нейрогенні механізми. У подальшому виникають зміни рецепторної чутливості імунокомпетентних клітин до впливу соматичної ланки ВНС, що змінює напрямок перебігу дерматозу в нове русло, зумовлює особливості клініки, приводить до формування супутніх основному захворюванню патології та ускладнень, а також розвитку активної відповіді організму, як на подальше подразнення антигенами, так і на лікарську терапію.

Прогресування ступеня тяжкості дерматозу та звичка палити тютюн призводили до напруження та виснаження регуляторних і адаптаційних механізмів ВНС зі зростанням активності її симпатичної ланки. Найбільші зміни у пацієнтів, які палили,

визначалися виснаженням симпатичного відділу ВНС. А такий стан серцево-судинної системи сприяє збереженню та прогресуванню псоріатичного процесу, а отже є несприятливим прогнозом на видужання і потребує конкретної патогенетичної терапії.

Перспективи подальших досліджень. В подальшому планується більш поглиблене вивчення функції вегетативної нервової системи у курців тютюну за допомогою більш сучасних методів та при інших дерматозах, розробка раціональних схем лікування хворих з такою звичкою.

References

1. Baevskiy RM, Yvanov HH. Varyabelnost serdechnogo rytma: teoreticheskiye aspekty y vozmozhnosti klynycheskogo prymeneniya. *Ultrazvukovaya y funktsionalnaya diahnostyka*. 2001; 3: 108-27. [Russian]
2. Bilovol AM. *Patohenez i terapiya psoriazu z riznym stupenem tyazhkosti endohennoi intoksykatsiyi ta arterialnoi hipertenzii*: avtoref. dis. ... doktora med. nauk, Abstr. Dr. Sci. (Med.). K; 2011. 30 s. [Ukrainian]
3. Veyn A.M. *Vehetativnye rasstroystva: klynyka, dyahnostyka, lechenye*. Pod red AM Veyna. M: OOO "Med ynform. ahent", 2003. 752 s. [Russian]
4. Dyudyun AD, Zakharov SV, Horbuntsov VV. *Metody doslidzhennya v dermatovenerolohiyi: navch posibnyk*. D, 2009. 135 s. [Ukrainian]
5. Kadaner Yel. *Kompleksna terapiya khvorykh na ekzemu kurtsiv tyutyunu*: avtoref. dis. ... kand. med. nauk, Abstr. PhD. (Med.). Kharkiv; 2012. 16 s. [Ukrainian]
6. Kornava YuL. Psoryaz y psoryatichesky artryt: aktualnye voprosy. *Sovremennaya revmatologiya*. 2012; 3: 28-32. [Russian]
7. Kubanova AA. Ymmunnye mekhanizmy psoryaza. *Vestnyk dermatolohiyi, venerolohiyi*. 2010; 1: 35-47. [Russian]
8. Kunhurov NV, Kokan MM, Kenyksfest YuV. Byolohicheskaya terapiya bolnykh tyazhyolymy formamy psoryaza. *Vestnyk dermatolohiyi, venerolohiyi*. 2012; 4: 91-5. [Russian]
9. Makurina HI, Fedotov VP, Vizir VA. Henderni osoblyvosti epidemiolohiyi ta kliniky psoriazu z suputnoyu arterialnoyu hipertenziiyeyu. *Zaporozhskiy medytsynskiy zhurnal*. 2015; 15 (92): 28-32. [Ukrainian]
10. Skrypkyun YuK, Kubanova AA, Akymov VH. *Kozhnye y venerycheskye bolezny*. M: HEOATAR-Medya, 2012. 544 s. [Russian]
11. Stepanenko RL. Patohenetichna rol imunnykh faktoriv u formuvanni zapalnoho protsesu pry psoriazi. *Ukraynskyi zhurnal dermatolohiyi, venerolohiyi, kosmetolohiyi*. 2013; 4 (51): 84-92. [Ukrainian]
12. Harden JL, Bomcock A.M. The immunogenetics of psoriasis a comprehensive. *J Autoimmune*. 2015; 64: 66-73. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2015.07.008>
13. Reich K. The concept of psoriasis as a systemic inflammation: implications for disease management. *JEADV*. 2012; 2: 3-11. <https://doi.org/10.1111/j.1468-3083.2011.04410.x>

УДК 616.833-06:616.517]-092-056.83

ОСОБЕННОСТИ ТОНУСА И РЕАКТИВНОСТИ ВЕГЕТАТИВНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ У БОЛЬНЫХ ПСОРИАЗОМ КУРИЛЬЩИКОВ ТАБАКА

Ковалева О. С., Федотов В. П.

Резюме. Целью работы было установить влияние курения на течение псориаза по данным изучения тонуса и реактивности вегетативной нервной системы у больных псориазом курильщиков табака.

Обследовано 85 больных псориазом в возрасте 25-55 лет (мужчин 50, женщин 35), из них 33 не курили, а 52 – курили 10 лет и больше. Группа сравнения – 50 курильщиков табака без дерматоза. Исследовали больных по Вейну А. М. с помощью анкетирования, а также регистрации дермографизма и вариабельности сердечного ритма с помощью «Cardio Lab». По данным анкетирования были выявлены значительные нарушения вегетативной нервной системы у курильщиков табака больных псориазом по сравнению с больными, которые не курили, что вызывает торпидность к проводимой терапии. При изучении дермографизма и вариабельности сердечного ритма мы отметили у этих больных замедленную реакцию микроциркуляторного русла с преимущественным участием симпатического отдела вегетативной нервной системы, в отличие от больных псориазом, которые не курили табак, у которых превалировал парасимпатический отдел вегетативной нервной системы. Изменения вегетативной регуляции зависели не только от тяжести течения псориаза, но и пагубной привычки курить табак.

Ключевые слова: вегетативная нервная система, псориаз, табак, дермографизм, кожа, реакция, анкетирование, анамнез.

UDC 616.833-06:616.517]-092-056.83

**Peculiarities of the Tone and Reactivity of the Autonomic Nervous System
in Tobacco Smoking Patients with Psoriasis**

Kovaleva O. S., Fedotov V. P.

Abstract. *The purpose of the study was to establish the influence of smoking on the course of psoriasis by studying the tone and reactivity of the autonomic nervous system (ANS) in tobacco smoking patients with psoriasis.*

Materials and methods. 85 patients with psoriasis aged 25-55 (50 men, 35 women) were examined, 33 of them did not smoke, and 52 – smoked 10 years and more. The comparison group consisted of 50 tobacco smokers without dermatosis. The patients were examined by AM Vein using questioning, as well as registration of dermographism and heart rate variability with the help of «Cardio Lab».

Results and discussion. According to the questionnaire data, we revealed significant violations of ANS in tobacco smoking patients with psoriasis in comparison with patients who did not smoke, which caused torpidity of the therapy. When studying dermographism and heart rate variability in tobacco smokers, we noted a delayed reaction of the microcirculatory bed with the predominant participation of the sympathetic department of the ANS, in contrast to psoriasis patients who did not smoke tobacco and had prevalence the parasympathetic department of the ANS. Changes in autonomic regulation depended not only on the severity of psoriasis, but also on the addiction to smoking tobacco.

In accordance with the obtained data, in the studies of the tone, reactivity of ANS in the presence of the dysfunction syndrome, patients who smoked absolutely dominated both control groups in the presence of the ANS pathology. In contrast to patients who did not smoke, hypersympathicotonia predominated in the main group and humoral-metabolic influences on cardiac rhythm regulation were reduced with decreasing overall intensity of the spectrum, which was also characteristic of smokers without dermatosis. In the study of the reactivity of ANS in patients with smokers, in contrast to the control groups, the reactivity and tone of the parasympathetic department of the ANS decreased and the influence of humoral metabolic mechanisms was increased, which was also characteristic of smokers without manifestations of dermatosis.

Conclusions. The peculiarities of local dermographism in tobacco smoking patients with psoriasis allow thinking about the important role of the peripheral nervous system in the pathogenesis of psoriasis. Initiation of inflammation in smoking patients begins predominantly from the peripheral parts of the ANS upon stimulation of the neuroreceptors by appropriate mediators or after contact of the immune system with a foreign agent. The increase in intensity and duration of smoking in tobacco smoking patients with psoriasis causes changes in the receptor sensitivity of immunocompetent cells in the influence of the sympathetic department of the ANS, the change in their proliferative and functional properties that can influence the direction of the course of the underlying disease, causing clinical features, leading to the formation of concomitant pathology in their organisms. Such a state of the cardiovascular system contributes to the preservation and progression of the psoriatic process, and therefore has an unfavorable prognosis for recovery and needs specific pathogenetic therapy.

Keywords: vegetative nervous system, psoriasis, tobacco, dermographism, skin, questionnaire, response, anamnesis.

Стаття надійшла 27.02.2018 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs03.03.093

УДК 616:831-519.24

Масалітін І. М.¹, Кочина М. Л.², Фірсов О. Г.³

МОДЕЛЬ ПРОГНОЗУ ПЕРЕБІГУ ТА РЕЗУЛЬТАТУ ВАЖКОЇ ІЗОЛЬОВАНОЇ ЧЕРЕПНО-МОЗКОВОЇ ТРАВМИ

¹Харківський національний медичний університет, Україна²Чорноморський національний університет ім. Петра Могили, Миколаїв, Україна³ООО "АСТЕР-АЙТІ", Харків, Україна

kochinaml@gmail.com

Мета дослідження – розробка моделі прогнозу перебігу та результату важкої ізолюваної черепно-мозкової травми з використанням нечіткої логіки.

Для синтезу прогнозної моделі використані результати обстеження 155 пацієнтів з важкою ізолюваною черепно-мозковою травмою, з яких 126 пацієнтів було зі сприятливим і 29 - з летальним результатом захворювання.

Для побудови моделей прогнозу перебігу та результату важкої ізолюваної черепно-мозкової травми з використанням нечіткої логіки найбільш інформативними виявилися: локалізація патологічного субстрату, значення показників шкали коми Глазго та шкали DRS, показників вітальних функцій (частота серцевих скорочень та дихальних рухів). Розроблена модель прогнозу базується на двоетапному алгоритмі. На першому етапі хворі розподіляються на кластери за показниками локалізації патологічного субстрату, а на другому - прогнозується результат захворювання з використанням показників шкал та вітальних функцій.

Ключові слова: черепно-мозкова травма, модель прогнозу, нечітка логіка.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота виконана у рамках НДР «Обґрунтування комплексного лікування хворих на нейродегенеративні захворювання, наслідки черепно-мозкової і спинномозкової травм, церебральних та спінальних інсультів шляхом застосування аутологічних мезенхімальних стовбурових клітин і традиційних методів» (2012-2016), яка виконувалася на кафедрі нейрохірургії Харківського національного медичного університету, № держ. реєстрації 0112U001820.

Вступ. Одним з видів травм (30-50% усіх травматичних ушкоджень), що найчастіше зустрічаються нині, є черепно-мозкова травма (ЧМТ), яка займає перше місце в структурі нейрохірургічної патології [8, 30, 31]. За даними ВООЗ кількість ЧМТ щорічно зростає не менше ніж на 2%. Крім того,

останніми роками відмічається важчий перебіг самих травм, що у багатьох випадках призводить до загибелі пацієнтів або їх глибокої інвалідизації [7, 9, 20, 21]. ЧМТ є головною причиною смерті та інвалідності людей у віці до 45 років та випереджає пухлинні і судинні захворювання. Потерпілими, як правило, стають особи молодого працездатного віку, при цьому майже третина з них залишається інвалідами. Окрім того, ЧМТ займає одно з провідних місць в структурі летальності, що становить від 40% до 55% від усіх травматичних ушкоджень [13, 18, 23, 24, 26].

Одним з найважливіших завдань, які доводиться вирішувати при організації та проведенні лікування потерпілих з ЧМТ, є прогнозування перебігу та результату травматичної хвороби головного мозку. Правильний та своєчасний прогноз при ЧМТ дозволяє вибрати оптимальну тактику ведення хворого, за потреби провести її корекцію та оцінити ефективність.

В теперішній час існує певна кількість різних моделей прогнозу перебігу та результату ЧМТ залежно від ступеня її тяжкості і наявності супутніх чинників [1, 4-6, 11, 16].

Разом з традиційними методами, ґрунтованими на особистому досвіді і інтуїції лікаря або на експертних оцінках фахівців, створені моделі прогнозу перебігу та результату ЧМТ, в яких використовуються різні математичні підходи [1, 2, 28, 29]. Успішність використання таких підходів до створення моделей прогнозу результатів ЧМТ в гострому періоді, а також залишкових явищ і віддалених наслідків залежить від вибору системи ознак, по яких будується рішення та використаного для цього алгоритму. Отримані результати мають бути інформативними, мати однозначне тлумачення і можливість застосування в клінічній практиці, не лише у великих лікувальних установах, але і на рівні ЦРБ [9, 11, 14].

Певна частина запропонованих способів прогнозування результатів ЧМТ призначена для групового прогнозу [14, 17].

Способи індивідуального прогнозу, у більшості випадків, потребують проведення додаткових обстежень, побудовані з використанням великої кількості клініко-неврологічних та лабораторних показників. Найбільш поширеними підходами до побудови моделей прогнозу є лінійні підходи, з використанням рівнянь регресії і дискримінантного аналізу [1-3, 5, 14]. У ручному режимі використання способів індивідуального прогнозу потребує трудомістких розрахунків та часу на їх проведення, що утрудняє застосування в реальній лікарській практиці.

Недоліки лінійних підходів до створення прогнозних моделей полягають в тому, що при ЧМТ організм потерпілого знаходиться в стані дерегуляції, інтоксикації та стресу, і ці стани не є лінійними. Для побудови прогнозних моделей в екстремальних ситуаціях, до яких відноситься ЧМТ, більше придатні нелінійні методи та нечітка логіка. У доступній літературі нами виявлені окремі роботи, в яких для вирішення завдань прогнозування результатів ЧМТ використані нейронні мережі і методи нечіткої логіки [2, 3, 16, 17, 28, 29], які можуть дати нову інформацію щодо лікування травматичних ушкоджень мозку.

Крім того, велике значення для практичного застосування моделей прогнозу перебігу та результату ЧМТ мають показники, які використані для цих цілей. Якщо прогноз будується на нових або додаткових показниках, які не є стандартними та не входять в протокол ведення хворого з ЧМТ, то їх використання буде ускладнено, оскільки це потребує спеціального обладнання, додаткового фінансування лікувально-діагностичного процесу державним коштом або родичами потерпілого.

На нашу думку найбільш цінним є прогноз, побудований на традиційних показниках, які визначаються у кожного пацієнта при госпіталізації відповідно стандартам. Виявлення найбільш інформативних загально прийнятих показників, які можуть бути використані при побудові прогнозу перебігу і результату ЧМТ, дозволить у короткий термін передбачити можливі ускладнення захворювання та своєчасно провести відповідну корекцію лікування.

Таким чином, значна поширеність, висока летальність та інвалідизація, велика кількість безповоротних неврологічних і психічних порушень у пацієнтів з ЧМТ робить актуальною визначення критеріїв та розробку моделей прогнозування перебігу та результату даної патології, що слугуватиме основою для оптимізації лікувальних і профілактичних заходів.

Мета дослідження – розробка моделі прогнозу перебігу та результату важкої ізольованої черепно-мозкової травми з використанням нечіткої логіки.

Об'єкт та методи дослідження. В якості початкових даних для синтезу прогнозної моделі використані результати обстеження 155 пацієнтів з важкою ізольованою ЧМТ (ВЧМТ), з яких 126 пацієнтів було зі сприятливим і 29 - з летальним результатом захворювання. Усі пацієнти знаходилися на лікуванні в нейрохірургічному відділенні Харківської обласної клінічної лікарні в різні роки (2010-2015 рр.).

При госпіталізації, через 72 години після госпіталізації та при завершенні лікування усім хворим було виконано розгорнуті клінічні і біохімічні дослідження крові, визначалися показники серцево-судинної (частота серцевих скорочень – ЧСС, артеріальний тиск – АТ систолічний та діастолічний) і дихальної (частота дихальних рухів - ЧДР) системи. Усім пацієнтам проводилася комп'ютерна томографія (КТ) головного мозку з визначенням об'єму патологічного субстрату та його локалізації, а також наявності зміщення серединних структур мозку.

Оцінка стану пацієнтів при госпіталізації, в динаміці лікування та при завершенні лікування у стаціонарі здійснювалася за допомогою шкал: шкали коми Глазго (ШКГ) та шкали оцінки працездатності Disability Rating Scale (DRS).

Обробка результатів досліджень проведена з використанням описової статистики та непараметричних критеріїв. Для побудови моделі прогнозу було використано нечітку логіку [22].

При використанні кластеризації за алгоритмом нечітких с-середніх виникає необхідність заздалегідь знати кількість кластерів, на які можуть бути розділені показники хворих. Пошук оптимального числа кластерів (за критерієм мінімуму помилки прогнозу) здійснювався методом послідовного перебору з одночасним синтезом нечітких моделей прогнозу для кожного відособленого кластера. Для створення моделі прогнозу клінічного результату ВЧМТ було використано систему нечіткого виведення [22].

Під час вирішення завдань попереднього аналізу даних і синтезу моделей прогнозу використовувався пакет програм системи комп'ютерної алгебри Scilab [32] з пакетом розширення sciFLT [27]. Пакет Scilab розроблений співробітниками французького Національного інституту інформатики і автоматизації (INRIA) і поширюється безкоштовно за вільною ліцензією CeCILL.

Результати дослідження та їх обговорення. При побудові моделі прогнозу розглядалися наступні показники пацієнтів: стать, вік, терміни з моменту отримання травми до госпіталізації, до операції, перебування у реанімації, загальний час лікування у стаціонарі, показники ШКГ та шкали DRS,

результати лабораторних досліджень, а також дані про тип субстрату, його розмір та локалізацію, отримані за допомогою КТ.

Для зменшення розмірності вхідних даних було проведено оцінку впливу досліджуваних показників на результат захворювання за допомогою статистичних критеріїв порівняння двох незалежних вибірок. Для оцінки значущості впливу номінальних показників (тип патологічного субстрату та його локалізація) на клінічні результати ВЧМТ використовувався критерій χ^2 Пірсона [15, 19], а інтервальних (інші показники) критерії Манна-Уїтні (M-W Z) та Вальда-Вольфовіця (W-W Z) [10]. Усі обчислення проводилися при довірчій вірогідності 95%.

Дані про тип патологічного субстрату та його локалізацію було представлено у вигляді якісних характеристик, оцінювання впливу яких на результат ВЧМТ з використанням статистичних критеріїв дозволило виявити найбільш значимі та скоротити розмірність початкових даних (табл. 1).

Значимі кількісні показники стану пацієнтів приведені в табл. 2.

Рішення задачі прогнозування результату ВЧМТ було виконане за схемою, приведеною на рис. 1. На підставі експертної думки про те, що на результат ВЧМТ істотно впливає характеристика ушкодження мозку, пацієнти були розділені на групи, в яких мали місце найбільш схожі внутрішньо-

Таблиця 1 – Зв'язок характеристик локалізації патологічного субстрату з результатом ВЧМТ

Показник	Обчислене значення критерія χ^2 та рівня його значимості (p) для результату ВЧМТ
Локалізація субстрату	
Лобова доля*	$\chi^2 = 35,8595$, $p = 0,00000 \ll 0,05$
Скронева доля*	$\chi^2 = 15,5985$, $p = 0,00008 \ll 0,05$
Задньочерепна ямка*	$\chi^2 = 21,9621$, $p = 0,00000 \ll 0,05$
Потилична доля*	$\chi^2 = 15,6895$, $p = 0,00008 \ll 0,05$

Примітка: * – зв'язок з результатом ВЧМТ статистично значимий.

Таблиця 2 – Зв'язок кількісних характеристик стану пацієнтів з результатом ВЧМТ

Показник	Значення критеріїв	
	M-W Z, p	W-W Z, p
ШКГ *	M-W Z = 6,974, $p = 0,00000 < 0,05$	W-W Z = -3,797, $p = 0,00014 < 0,05$
DRS *	M-W Z = -7,395, $p = 0,00000 < 0,05$	W-W Z = -5,996, $p = 0,00000 < 0,05$
ЧСС *	M-W Z = -4,758, $p = 0,00002 < 0,05$	W-W Z = -3,640, $p = 0,00027 < 0,05$
ЧДР *	M-W Z = -2,393, $p = 0,01668 < 0,05$	W-W Z = -2,383, $p = 0,01718 < 0,05$

Примітка: * – зв'язок показника з результатом ВЧМТ статистично значимий.

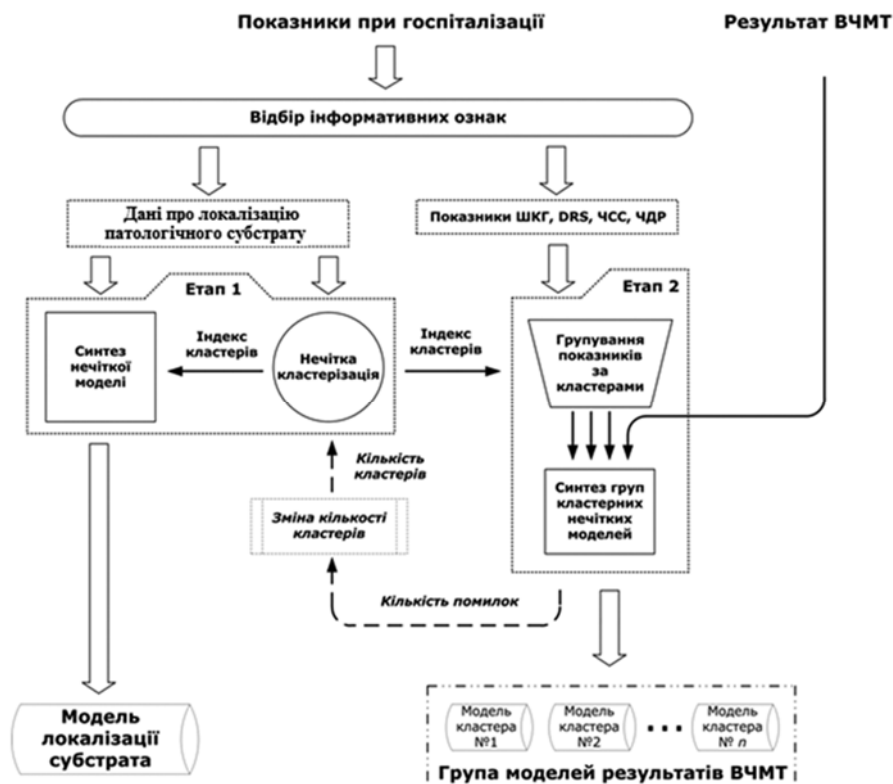


Рис. 1. Схема синтезу моделі прогнозу

мозкові процеси. Угрупування пацієнтів проводилося за показниками локалізації вогнища ушкодження (лобова доля, скронева доля, задньочерепна ямка, потилична доля) (**табл. 1**) з використанням методу нечіткої кластеризації за алгоритмом нечітких *c*-середніх [12]. Попередній аналіз даних показав, що деякі пацієнти мали множинні вогнища ушкодження головного мозку, кількість можливих поєднань яких дорівнювала шістнадцяти. Використання методу кластеризації дозволило розділити хворих на підгрупи, в яких характеристики ушкодження головного мозку найбільш схожі. З досліджуваної групи хворих було виключено хворих, в яких значення показника ШКГ були менші 5 або більші 13. У першому випадку у всіх хворих результат ВЧМТ був фатальний, у другому – сприятливий.

В результаті роботи алгоритму нечіткої кластеризації було визначено ступень приналежності показників кожного хворого з ВЧМТ, з урахуванням локалізації вогнища ушкодження, до відповідного кластера та умовний номер (індекс) кластера, до якого він належить.

Відповідно наведеній схемі (**рис. 1**) було розроблено нечітку модель, яка складається з 6-ти нечітких логічних рівнянь, 6-ти функцій приналежності нечітких правил апроксимованих функцією Гауса та 6-ти лінійних функцій у виведеннях нечітких правил. Правила бази знань моделі відповідають системі нечітких логічних рівнянь:

$$\begin{aligned}\mu_{\text{Кластер локалізації}}^1(X) &= \mu_{\text{ЛД}}^1(x_{\text{ЛД}}) \wedge \mu_{\text{ВД}}^1(x_{\text{ВД}}) \wedge \mu_{\text{ЗЧЯ}}^1(x_{\text{ЗЧЯ}}) \wedge \mu_{\text{ПД}}^1(x_{\text{ПД}}), \\ \mu_{\text{Кластер локалізації}}^2(X) &= \mu_{\text{ЛД}}^2(x_{\text{ЛД}}) \wedge \mu_{\text{СД}}^2(x_{\text{СД}}) \wedge \mu_{\text{ЗЧЯ}}^2(x_{\text{ЗЧЯ}}) \wedge \mu_{\text{ПД}}^2(x_{\text{ПД}}), \\ \mu_{\text{Кластер локалізації}}^3(X) &= \mu_{\text{ЛД}}^3(x_{\text{ЛД}}) \wedge \mu_{\text{СД}}^3(x_{\text{СД}}) \wedge \mu_{\text{ЗЧЯ}}^3(x_{\text{ЗЧЯ}}) \wedge \mu_{\text{ПД}}^3(x_{\text{ПД}}), \\ \mu_{\text{Кластер локалізації}}^4(X) &= \mu_{\text{ЛД}}^4(x_{\text{ЛД}}) \wedge \mu_{\text{СД}}^4(x_{\text{СД}}) \wedge \mu_{\text{ЗЧЯ}}^4(x_{\text{ЗЧЯ}}) \wedge \mu_{\text{ПД}}^4(x_{\text{ПД}}), \\ \mu_{\text{Кластер локалізації}}^5(X) &= \mu_{\text{ЛД}}^5(x_{\text{ЛД}}) \wedge \mu_{\text{СД}}^5(x_{\text{СД}}) \wedge \mu_{\text{ЗЧЯ}}^5(x_{\text{ЗЧЯ}}) \wedge \mu_{\text{ПД}}^5(x_{\text{ПД}}), \\ \mu_{\text{Кластер локалізації}}^6(X) &= \mu_{\text{ЛД}}^6(x_{\text{ЛД}}) \wedge \mu_{\text{СД}}^6(x_{\text{СД}}) \wedge \mu_{\text{ЗЧЯ}}^6(x_{\text{ЗЧЯ}}) \wedge \mu_{\text{ПД}}^6(x_{\text{ПД}})\end{aligned}$$

де $\mu_{\text{Кластер локалізації}}^n(X)$ – ступень виконання правил нечіткої бази знань для вхідного вектору показників $X = \{x_{\text{ЛД}}, x_{\text{СД}}, x_{\text{ЗЧЯ}}, x_{\text{ПД}}\}$; $\mu_{\text{ЛД}}^n(x_{\text{ЛД}})$, $\mu_{\text{СД}}^n(x_{\text{СД}})$, $\mu_{\text{ЗЧЯ}}^n(x_{\text{ЗЧЯ}})$, $\mu_{\text{ПД}}^n(x_{\text{ПД}})$ – функції приналежності показника стану пацієнта нечіткому терму бази знань.

В результаті роботи алгоритму кластеризації було визначено значення ступеня приналежності конкретного хворого до відповідного кластеру в залежності від місця ушкодження мозку (локалізації вогнища). З урахуванням цього визначався умовний номер (індекс) кластера, до якого віднесено кожен набір показників хворого. Результати розподілу хворих було проаналізовано експертом-аналітиком з метою виключення можливих помилок.

Визначення індексу кластера локалізації ушкодження мозку (умовного номера групи) нового пацієнта, який не входив в навчальну вибірку, використовується розроблена нечітка модель локалізації субстрату.

Синтез моделей прогнозу результату ВЧМТ виконувався за заздалегідь відібраними значимими показниками стану пацієнтів (**табл. 2**), згрупованими в навчальну вибірку, з урахуванням визначеного індексу кластера локалізації. Для кожної групи хворих синтезована своя нечітка модель.

При використанні методу кластеризації за алгоритмом нечітких *c*-середніх виникає необхідність заздалегідь знати кількість кластерів, на які буде поділено набори показників хворих на ВЧМТ. Пошук оптимального числа кластерів (за критерієм мінімуму помилки прогнозу) було здійснено методом послідовного перебору з одночасним синтезом нечітких моделей прогнозу для кожного відособленого кластера. У **табл. 3** наведено оцінку результатів прогнозу з використанням нечітких моделей для різної кількості кластерів (від 2 до 5). При розподілі всіх хворих на ВЧМТ на два кластери було виявлено 20 помилкових рішень, коли хворі зі сприятливим результатом захворювання були віднесені до померлих (9 випадків – 1 випадок в першому кластері та 8 – у другому) та у 11 випадків померлі хворі були віднесені до живих. При розподілі вхідних даних на три кластери було виявлено 12 помилкових рішень, на чотири – 6, на п'ять – помилок не було.

Таблиця 3 – Зв'язок кількості кластерів та помилок прогнозу результату ВЧМТ

Умовний індекс кластеру	Кількість помилок прогнозу, ПП/ПН			
	2 кластери	3 кластери	4 кластери	5 кластерів
1	1/1	0/0	0/0	0/0
2	8/10	1/0	1/2	0/0
3	-	5/6	2/1	*/*
4	-	-	*/*	0/0
5	-	-	-	0/0

Примітки: * – в кластері відсутні пацієнти з летальним результатом захворювання; ПП – псевдопозитивний прогноз, ПН – псевдонегативний прогноз.

Як видно з **табл. 3**, мінімум помилок виникає під час використання набору з 5-ти кластерів, причому для всіх пацієнтів, які попадуть в кластер з індексом 3 результат ВЧМТ буде сприятливим.

За даними повчальних вибірок хворих з ВЧМТ були отримані 4 нечітких моделі (оскільки в кластері локалізації №3 відсутні пацієнти з летальним результатом), що складаються з 6-ти нечітких логічних рівнянь, 6-ти функцій приналежності нечітких правил (що оцінюють відповідну вхідну змінну) апроксимовану функцією Гауса і 6-ти лінійних функцій у виведеннях нечітких правил, для прогнозу результату ВЧМТ. Правила бази знань моделі відповідають системі нечітких логічних рівнянь :

$$\mu_{\text{Результат ВЧМТ}}^1(X) = \mu_{\text{ШКГ}}^1(X_{\text{ШКГ}}) \wedge \mu_{\text{DRS}}^1(X_{\text{DRS}}) \wedge \mu_{\text{ЧСС}}^1(X_{\text{ЧСС}}) \wedge \mu_{\text{ЧДР}}^1(X_{\text{ЧДР}}),$$

$$\mu_{\text{Результат ВЧМТ}}^2(X) = \mu_{\text{ШКГ}}^2(X_{\text{ШКГ}}) \wedge \mu_{\text{DRS}}^2(X_{\text{DRS}}) \wedge \mu_{\text{ЧСС}}^2(X_{\text{ЧСС}}) \wedge \mu_{\text{ЧДР}}^2(X_{\text{ЧДР}}),$$

$$\mu_{\text{Результат ВЧМТ}}^3(X) = \mu_{\text{ШКГ}}^3(X_{\text{ШКГ}}) \wedge \mu_{\text{DRS}}^3(X_{\text{DRS}}) \wedge \mu_{\text{ЧСС}}^3(X_{\text{ЧСС}}) \wedge \mu_{\text{ЧДР}}^3(X_{\text{ЧДР}}),$$

$$\mu_{\text{Результат ВЧМТ}}^4(X) = \mu_{\text{ШКГ}}^4(X_{\text{ШКГ}}) \wedge \mu_{\text{DRS}}^4(X_{\text{DRS}}) \wedge \mu_{\text{ЧСС}}^4(X_{\text{ЧСС}}) \wedge \mu_{\text{ЧДР}}^4(X_{\text{ЧДР}}),$$

$$\mu_{\text{Результат ВЧМТ}}^5(X) = \mu_{\text{ШКГ}}^5(X_{\text{ШКГ}}) \wedge \mu_{\text{DRS}}^5(X_{\text{DRS}}) \wedge \mu_{\text{ЧСС}}^5(X_{\text{ЧСС}}) \wedge \mu_{\text{ЧДР}}^5(X_{\text{ЧДР}}),$$

$$\mu_{\text{Результат ВЧМТ}}^6(X) = \mu_{\text{ШКГ}}^6(X_{\text{ШКГ}}) \wedge \mu_{\text{DRS}}^6(X_{\text{DRS}}) \wedge \mu_{\text{ЧСС}}^6(X_{\text{ЧСС}}) \wedge \mu_{\text{ЧДР}}^6(X_{\text{ЧДР}}),$$

де $\mu_{\text{Результат ВЧМТ}}^n(X)$ – ступень виконання правил нечіткої бази знань для вхідного вектора показників $X = \{X_{\text{ШКГ}}, X_{\text{DRS}}, X_{\text{ЧСС}}, X_{\text{ЧДР}}\}$; $\mu_{\text{ШКГ}}^n(X_{\text{ШКГ}})$, $\mu_{\text{DRS}}^n(X_{\text{DRS}})$, $\mu_{\text{ЧСС}}^n(X_{\text{ЧСС}})$, $\mu_{\text{ЧДР}}^n(X_{\text{ЧДР}})$ – функції приналежності показника стану пацієнта нечіткому терму бази знань.

Процес прогнозування результату ВЧМТ з використанням розроблених моделей наведено на схемі (**рис. 2**).

Розроблені моделі прогнозу результату ВЧМТ працюють наступним чином. Після обстеження хворого відповідно до стандарту та визначення місця локалізації патологічного субстрату з використанням моделі обчислюється індекс кластера локалізації. Якщо пацієнт в результаті кластеризації відноситься до кластеру за №3 відразу прогнозується сприятливий результат захворювання. Якщо пацієнт відноситься до іншого кластеру з групи моделей прогнозу результатів ВЧМТ вибирається відповідна модель і з використанням показників ШКГ, DRS, ЧСС і ЧДР обчислюється результат захворювання (сприятливий або летальний). Якщо у хворого прогнозується летальний результат

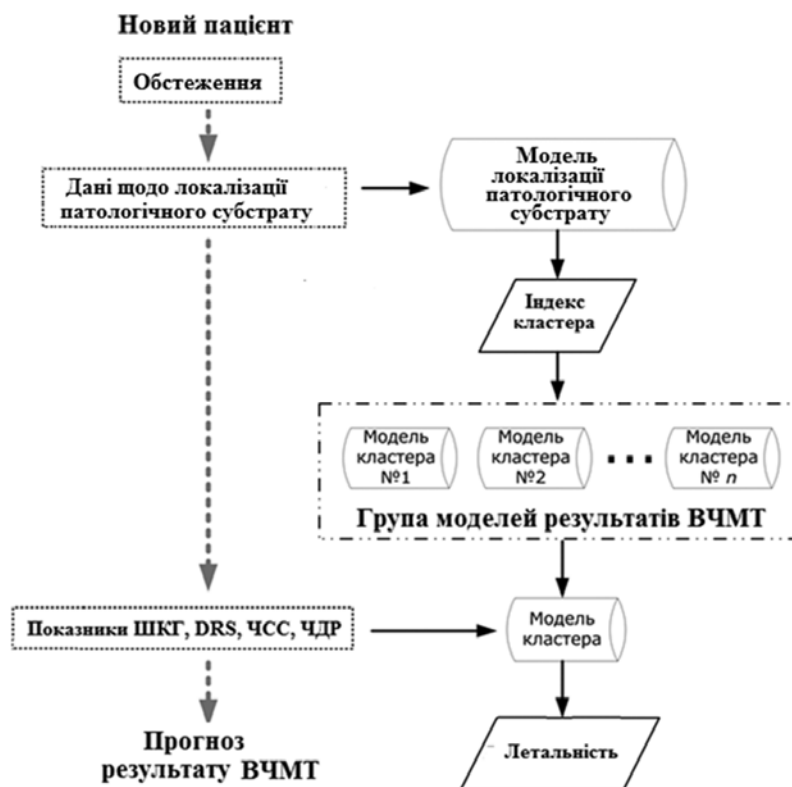


Рис. 2. Схема прогнозування результату ВЧМТ

ВЧМТ, то обирається відповідна тактика його ведення з використанням додаткових методів лікування, що дасть можливість покращити результат.

Таким чином, прогнозування результату ВЧМТ у хворого виконується у два етапи. На першому етапі відповідно локалізації патологічного субстрату з використанням розробленої моделі хворий відноситься до певного кластеру та визначається індекс цього кластеру. Якщо хворий попадає у третій кластер, то відразу прогнозується сприятливий результат захворювання. В іншому випадку з використанням моделей результатів захворювання, розроблених окремо для кожного кластеру, визначається індивідуальний прогноз хворого (сприятливий або фатальний).

На підставі проведених досліджень можна зробити наступні **висновки**:

1. Для практичного застосування моделей прогнозу перебігу та результату ВЧМТ важливу роль грають показники хворих, які використовуються для прогнозування. Найбільш цінним є прогноз, побудований на традиційних показниках, які визначаються у кожного хворого з ЧМТ під час госпіталізації відповідно стандарту діагностики та лікування.
2. Для побудови моделей прогнозу перебігу та результату ВЧМТ найбільш інформативними виявилися: локалізація патологічного субстрату, значення показників Шкали Коми Глазго та Шкали DRS, показників вітальних функцій (частота серцевих скорочень та дихальних рухів).
3. Розроблена модель прогнозу перебігу та результату ВЧМТ базується на двоетапному алгоритмі. На першому етапі хворі розподіляються на класи за показниками локалізації патологічного субстрату, а на другому - прогнозується результат захворювання з використанням показників шкал та вітальних функцій.

Перспективою подальших досліджень є аналіз клінічних результатів використання розробленої моделі прогнозування перебігу та результату важкої черепно-мозкової травми.

References

1. Dzyak LA, Zozulya OA. Poetapnaya model prognoza iskhodov tyazhelyoy cherepno-mozgovoy travmy. *Meditina neotlozhnykh sostoyaniy*. 2016; 4: 79-83. [Russian]
2. Elskiy VN, Zybaltsev SV, Pishchulina SV, Kishenya MS, Kolesnikova SV. Ispolzovanie matematicheskikh metodov modelirovaniya v issledovanii patogeneza travmaticheskoy bolezni. *Patologiya*. 2008; 5 (3): 35. [Russian]
3. Elskiy VN, Zybaltsev SV. *Modelirovanie cherepno-mozgovoy travmy*. Donetsk: Izd-vo «Novyy mir», 2008. 140 s. [Russian]
4. Zhitinkina NV. *Tyazhelaya cherepno-mozgovaya travma u detey (optimizatsiya intensivnoy terapii, prognozirovanie iskhodov)*: avtoref. dis. ... kand. med. nauk, Abstr. PhD. (Med.). Ekaterinburg; 2006. 17 s. [Russian]
5. Zozulya OO. *Prognostichni kriteriyi perebigu ta vikhodiv tyazhkoyi cherepno-mozkovoyi travmi (kliniko-biokhimichne doslidzhennya)*: avtoref. dis. ... kand. med. nauk, Abstr. PhD. (Med.). Kharkiv; 2005. 21 s. [Ukrainian]
6. Klimash AV. *Sovershenstvovanie sistemy diagnostiki, lecheniya i prognozirovaniya iskhodov u bolnykh s tyazhelyoy cherepno-mozgovoy travmoy (kliniko-eksperimentalnoe issledovanie)*: avtoref. dis. ... doktora med. nauk, Abstr. Dr. Sci. (Med.). Sankt-Peterburg; 2011. 44 s. [Russian]
7. *Klinicheskaya nevrologiya s osnovami mediko-sotsialnoy ekspertizy*. [ruk-vo dlya vrachey]. Ed AYu Ma-karov. SPb, 1998. 602 s. [Russian]
8. Pedachenko EG, Semisalov SYa, Elskiy VN, Kardash AM. *Klinicheskaya epidemiologiya cherepno-mozgovoy travmy*. Donetsk: Apeks, 2002. 156 s. [Russian]
9. Kononov AN, Likhberman LB, Potapov AA, i dr. *Klinicheskoe rukovodstvo po cherepno-mozgovoy trav-me*. M: Antidor, 2002. Vol 1: 550 s. [Russian]
10. Kobzar AI. *Prikladnaya matematicheskaya statistika*. Moskva: Fizmatlit, 2006. 816 s. [Russian]
11. Kuzminov SU. *Prognozirovanie iskhoda khirurgicheskogo lecheniya tyazhelyoy izolirovannoy i sochetannoy cherepno-mozgovoy travmy*: avtoref. dis. ... kand. med. nauk, Abstr. PhD. (Med.). Ryazan; 2003. 17 s. [Russian]
12. Leonenkov AV. *Nechetkoe modelirovanie v srede MATLAB i fuzzyTECH./BKHV-Peterburg*. SPb; 2005. 736 s. [Russian]
13. Lekhan VM, Guk AP. Osoblivosti epidemiologii cherepno-mozgovoyi travmi v Ukrayini. *Ukrayina. Zdorov'ya natsiyi*. 2010; 2 (14): 7-14. [Ukrainian]
14. Likhberman LB, Kornienko VN, Potapov AA. *Cherepno-mozgovaya travma: prognoz techeniya i iskhodov*. M: Kniga, 1992. 320 s. [Russian]
15. Runion RP. *Spravochnik po neparametricheskoy statistike: sovremennyy podkhod*. Per. s angl. EZ Demidenko. Moskva: Finansy i statistika, 1982. 198 s. [Russian]
16. Semenov AV. Dogospitalnaya diagnostika i prognozirovanie iskhodov sochetannoy cherepno-mozgovoy travmy. *Neyrokhirurgiya*. 2007; 56-9. [Russian]
17. Semisalov SYa. Matematicheskoe modelirovanie razvitiya ostrogo cherepno-mozgovogo travmatizma gorodskogo naseleniya s pomoshchyu iskusstvennogo neyrosetevogo programmirovaniya. *Ukrayinskiy neyrokhirurgichniy zhurnal*. 2001; 4: 108-11. [Russian]

18. Sumin SA. *Neotlozhnye sostoyaniya*. M: Izd-vo MIA, 2010. 960 s. [Russian]
19. Troshin LI, Balash VA, Balash OS. *Statisticheskii analiz nechislovoy informatsii*. Moskovskiy gosudarstvennyy universitet ekonomiki, statistiki i informatiki. Moskva; 2001. 67 s. [Russian]
20. Cherepno-mozgovaya travma [digital resource]. Available from: http://ilive.com.ua/health/cherepno-mozgovayatravma_108127i15958.html [Russian]
21. Potapov AA, Roshal LM, Likhтерman LB, Krav-chuk AD. Cherepno-mozgovaya travma: problemy i perspektivy. *Voprosy neyrokhirurgii*. 2009; 2: 3-8. [Russian]
22. Shtovba SD. *Proektirovanie nechetkikh sistem sredstvami MATLAB./Goryachaya liniya –Telekom*. M; 2007. 288 s. [Russian]
23. Khobzey NK, Pedachenko EG, Golik VA, Guk AP, i dr. Epidemiologiya invalidnosti vsledstvi cherepno-mozgovoy travmy v Ukraine. *Ukrayina. Zdorov'ya natsiyi*. 2011; 3 (19): 30-4. [Russian]
24. Maas AI, Marmarou A, Murray GD, Teasdale SG, Steyerberg EW. Prognosis and clinical trial design in traumatic brain injury: the IMPACT study. *J Neurotrauma*. 2007 Feb; 24 (2): 232-8. PMID: 17375987. DOI: 10.1089/neu.2006.0024
25. Olesen J, Baker M, Freud T, di Luca M, Mendlewicz J, Ragan I, Westphal M. Consensus document on European brain research. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006; 77 (suppl 1): i1-i49. PMID: PMC3284269
26. Andlin-Sobocki P, Jonsson B, Wittchen H-U, Olesen J. Costs of disorders of the brain in Europe. *Europ J Neurol*. 2005; 12 (suppl 1): 1-27. PMID: 15877774. DOI: 10.1111/j.1468-1331.2005.01202.x
27. Fuzzy Logic Toolbox [digital resource]. Available from: <http://atoms.scilab.org/toolboxes/sciFLT/0.4.7>
28. Guler I, Gokcil Z, Gulbandilar E. Evaluation of traumatic brain injuries using artifical neural networks. *Expert Systems with Applications*. 2009; 36 (7): 10424-7. <https://doi.org/10.1016/j.eswa.2009.01.036>
29. Guler I, Tunca A, Gulbandilar E. Detection of traumatic brain injuries using fuzzy logic algorithm. *Expert Systems with Applications*. 2008; 34 (2): 1312-7. <https://doi.org/10.1016/j.eswa.2006.12.009>
30. Lippert-Grüner M, Maegele M, Haverkamp H, Klug N, Wedekind Ch. Health - related quality of life during the first year after severe brain trauma with and without polytrauma. *Brain Inj*. 2007; 21 (5): 451-5. <https://doi.org/10.1080/0269-9050701343961>
31. Nasser R, Jallo J. International Neurotrauma. *Neurotrauma and Critical Care*. 2007: 1- 6.
32. Open source software for numerical computation [digital resource]. Available from: <http://www.scilab.org/>

УДК 616:831-519.24

МОДЕЛЬ ПРОГНОЗА ТЕЧЕНИЯ И ИСХОДА ТЯЖЕЛОЙ ИЗОЛИРОВАННОЙ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЫ

Масалитин И. Н., Кочина М. Л., Фирсов А. Г.

Резюме. Цель исследования - разработка модели прогноза течения и исхода тяжелой изолированной черепно-мозговой травмы с использованием нечеткой логики.

Для синтеза прогнозной модели использованы результаты обследования 155 пациентов с тяжелой изолированной черепно-мозговой травмой, из которых 126 пациентов было с благоприятным и 29 - с летальным исходом заболевания.

Для построения моделей прогноза течения и исхода черепно-мозговой травмы с использованием нечеткой логики наиболее информативными оказались: локализация патологического субстрата, значения показателей шкалы комы Глазго и шкалы DRS, показателей витальных функций (частота сердечных сокращений и дыхательных движений).

Разработанная модель прогноза базируется на двухэтапном алгоритме. На первом этапе больные распределяются на кластеры по показателям локализации патологического субстрата, а на втором - прогнозируется результат заболевания с использованием показателей шкал и витальных функций.

Ключевые слова: черепно-мозговая травма, модель прогноза, нечеткая логика.

UDC 616: 831-519.24

Model of the Course Prognosis and the Results of a Severe Isolated Craniocerebral Trauma

Masalitin I. M., Kochina M. L., Firsov O. G.

Abstract. One of the types of injuries (30-50% of all traumatic injuries) that are most commonly encountered today is the craniocerebral trauma (CCT), which ranks first in the structure of neurosurgical pathology. CCT is the main cause of death and disability in people under the age of 45 and outweighs tumor and vascular diseases. As a rule, the injured are young people of working age. Almost one third of injured remain disabled. In addition, CCT occupies one of the leading places in the mortality structure, ranging from 40% to 55% of all traumatic injuries.

One of the most important tasks that must be solved when organizing and conducting treatment of CCT is the prognosis of the course and outcome of CCT. In this case, the important role is played by the patients' indicators used for prognosis. The current methods of individual prognosis of the course and outcome of CCT, in most cases, require additional surveys, built on the basis of a large number of clinical, neurological and laboratory indicators. If the prognosis is based on new or additional indices that are not standard and are not included in the protocol for managing a patient with CCT, then its use will be complicated, because it requires special equipment, additional financing of the medical diagnostic process by public funds or relatives of the injured. The most valuable prognosis is the one which is based on the traditional indicators defined in each patient with CCT during hospitalization according to the diagnosis and treatment standard.

The purpose of the study is to develop a model for predicting the course and outcome of a severe isolated craniocerebral trauma using fuzzy logic.

The results of a standard survey of 155 patients with severe isolated CCT were used for synthesis of the experimental model. 126 patients out of all were favorable and 29 with the fatal outcome of the disease.

As a result of many years of research, it was found out that the result of CCT significantly affects the nature of brain damage and the localization of the pathological substrate. Accordingly, the patients were divided into groups with the most similar traumatic brain damage. The grouping of patients was performed according to the parameters of localization of the injury point (frontal lobe, temporal fate, anterolateral fossa, occipital lobe) using the fuzzy clustering method and the fuzzy c-median algorithm.

Preliminary data analysis showed that some patients had multiple brain lesions, the number of possible combinations was equal to sixteen. The use of the clustering method allowed dividing patients into subgroups with the most similar characteristics of brain damage. Patients with a Glasgow coma score of less than 5 or more than 13 were excluded from the study group. In the first case, all patients had a CCT fatal result; in the second case it was favorable.

For the construction of models for the course prognosis and the results of CCT with using fuzzy logic, the most informative were: localization of the pathological substrate, Glasgow coma scale score and DRS scale, indicators of vital functions (heart rate and respiratory movements).

The developed prognosis model is based on a two-stage algorithm. At the first stage, patients are divided into clusters according to the pathological substrate localization parameters. At the second stage, the results of CCT are predicted using the model results of the disease developed separately for each cluster, indicators of scales and vital functions.

Keywords: craniocerebral trauma, model of prognosis, fuzzy logic.

Стаття надійшла 22.02.2018 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs03.03.101

УДК [618.11-006.6:577.17]-085.28.032.38

Неффа М. Ю.

ВЛИЯНИЕ ВНУТРИБРЮШИННОЙ ХИМИОТЕРАПИИ НА ГОРМОНАЛЬНЫЙ СТАТУС БОЛЬНЫХ РАКОМ ЯИЧНИКОВ

Харьковская медицинская академия последипломного образования, Украина

marinaneffa@gmail.com

В статье рассмотрены перспективы применения адъювантной внутрибрюшинной химиотерапии у больных распространённым раком яичников. Проведено изучение и оценка воздействия на гормональный статус пациенток, как на один из механизмов регуляции процессов адаптации организма, использования регионарного способа введения лекарственных препаратов. Установлены тенденции изменения гормонального статуса в зависимости от воздействия факторов острого стресса, каковыми являются в комбинированном лечении заболевания оперативное вмешательство и лекарственная терапия. Проведен также анализ влияния на изучаемые показатели фактора хронического стресса в виде наличия в организме самой опухоли. Показано, что при внутрибрюшинном способе введения химиопрепаратов изменение содержания уровней ряда гормонов, которые, как принято считать, отвечают за ответ организма на стресс, в сыворотке крови больных раком яичников сравнимы с изменениями, выявленными при исследовании соответствующих показателей у пациенток, которым использованы традиционный режим введения лекарственных препаратов. Необходимы дальнейшие исследования в данном направлении для возможности индивидуализации лечебных подходов при распространённых формах рака яичников.

Ключевые слова: рак яичников, внутрибрюшинная химиотерапия, гормональный статус, реакция адаптации, стресс.

Связь с научными темами, планами, программами. Работа выполнялась в рамках НИР «Рак органів жіночої репродуктивної системи і старіння: механізми взаємозв'язку і вплив на етіопатогенетичні особливості розвитку перебігу захворювання та ефективність лікування», № гос. регистрации 0111U003586.

Введение. Неослабевающий интерес отечественных и зарубежных исследователей к проблеме рака яичников (РЯ) объясняется, прежде всего, неудовлетворительными результатами лечения в первую очередь распространённых форм заболе-

вания, а также сложностью его ранней диагностики и постоянным ростом уровня заболеваемости [3, 4]. Скрытое, бессимптомное клиническое течение; отсутствие чётких представлений об этиологии и патогенезе; раннее и интенсивное универсальное метастазирование; высокая степень злокачественности опухоли – всё это приводит к тому, что 70-90% больных РЯ выявляются в III-IV стадии заболевания, а 5-летняя выживаемость при всех стадиях опухолевого процесса не превышает 30% [10, 11]. Клинический опыт свидетельствует о том, что выявление ранних стадий злокачественных новообразований яичников – скорее исключение, чем правило. Поэтому проблема адекватного лечения поздних стадий РЯ не потеряла своей актуальности и на сегодняшний день [5].

Анализ публикаций последних лет позволяет утверждать, что у значительного количества больных заболевание прогрессирует на фоне проведения химиотерапии (ХТ). Вопросы преодоления резистентности опухолей яичников к используемым лекарственным препаратам и их комбинациям, а также режимам и способам введения и сегодня являются предметом дискуссий [6, 7].

Прогрессирование в организме опухолевого процесса приводит к нарушениям механизмов регуляции адаптационными системами, которые характерны для хронического стресса. Проводимое лечение, имеющее само по себе воздействие на организм в виде острого стресса, углубляет уже имеющиеся изменения в виде хронического стресса, вызванного непосредственно опухолью [8]. Особое место, как в формировании, так и регуляции процессов адаптации в организме отводится системе «гипоталамус – гипофиз – кора надпочечников». В последнее время в литературе появляется всё больше информации о проведении исследований, направленных на изучение особенностей гормональной регуляции общей адаптационной реакции онкологических больных, а также производятся разнообразные попытки её коррекции [10]. Несмотря на проводимые многочисленные исследования, сегодня гормональная регуляция как процессов адаптации организма к росту и прогрессированию

злокачественного новообразования, так и влияние на неё различных методов лечения изучены недостаточно [1, 2].

Цель исследования – изучение влияния комбинированного лечения с использованием адъювантной внутрибрюшинной химиотерапии (ВБХТ) на гормональный статус больных распространённым РЯ.

Объект и методы исследования. Под наблюдением находилось 48 больных РЯ (средний возраст 52 года), которым проведено комбинированное лечение на базе гинекологического отделения Харьковского областного клинического онкологического центра. Для углублённого изучения динамики изменений показателей гормонального статуса методом временной рандомизации пациентки были разделены на 2 группы. 1 группа – 26 больных, которым проведена ХТ в традиционном режиме введения: паклитаксел 175 мг/м² + карбоплатин АУС 5 в/в каждые 3 недели. 2 группа – 22 пациентки, которым проведена ВБХТ: паклитаксел 135 мг/м² в/б + карбоплатин АУС 5 в/в каждые 3 недели. В группу сравнения вошли 10 практически здоровых женщин, сравнимых по возрасту с исследуемыми больными РЯ.

Всем больным РЯ, вошедшим в настоящее исследование, лечение было начато с выполнения хирургического вмешательства в объёме максимально оптимальной циторедуктивной операции, во время которой проводилась обязательная процедура хирургического стадирования. Адъювантная терапия начиналась на 14 сутки послеоперационного периода.

В группу ВБХТ включались больные РЯ с наличием метастазирования по брюшине и остаточной опухолью до 0,5 см в диаметре. Вопрос о показании к проведению ВБХТ решался во время выполнения оперативного вмешательства. Порт-система устанавливалась в брюшную полость интраоперационно.

У большинства пациенток установлена IIIC (T_{3c}N_xM₀) стадия заболевания – 42 (87,5%) больных. Только у 4 (8,3%) больных из общего числа наблюдений была диагностирована IIC (T_{2c}N_xM₀) стадия опухолевого процесса и IV (T_{3c}N_xM₁) стадия – у 2 (4,2%) пациенток. Отмечено, что у большинства больных как в целом, так и по группам, имела место серозная аденокарцинома яичников – 42 (87,5%) пациентки. Недифференцированные опухоли яичников установлены у 6 (12,5%) пациенток. Из объективных симптомов нами проведен анализ наличия асцита у больных РЯ исследуемых групп. Установлено, что в большинстве случаев имела место асцитная форма заболевания – 39 (81,3%) больных.

Содержание в сыворотке крови T₃, T₄, ТТГ и кортизола определяли радиоиммунологическим методом до начала лечения, до проведения I курса ХТ и после окончания лекарственной терапии.

Исследование проведено в соответствии с основными биоэтическими нормами Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации об этических принципах проведения научно-медицинских исследований с поправками (2000, с поправками 2008), Универсальной декларации по биоэтике и правам человека (1997), Конвенции Совета Европы по правам человека и биомедицине (1997). Письменное информированное согласие было получено у каждого участника исследования.

Результаты исследования и их обсуждение.

До начала специального лечения выявлены изменения гормонального статуса, произошедшие под влиянием на организм собственно опухолевого процесса. Наблюдался дефицит T₃, повышение, по сравнению с показателями группы здоровых женщин, количественных значений содержания T₄ и ТТГ, а также кортизола. Анализ полученных результатов исследования уровней гормонов указывает на снижение адаптационной реакции организма, связанной с наличием хронического стресса, вызванного опухолевым процессом, у больных исследуемых групп. Учитывая тот факт, что в нашу работу вошли больные РЯ III-IV ст., можно предположить, что реакция адаптации организма зависит от распространённости опухолевого процесса.

Адаптация к острому стрессу, каким является оперативное вмешательство, не может осуществляться без определённых нарушений гомеостаза. Учитывая, что в настоящей работе обе группы больных РЯ не различались по объёму выполненных оперативных вмешательств, то мы считаем, что на 1-е сутки послеоперационного периода показатели исследуемых гормонов в группах пациенток сравнимы.

При изучении гормонов щитовидной железы до проведения I курса ХТ установлено, что при сравнимых значениях в группах больных РЯ содержание T₃ в сыворотке крови у женщин группы контроля достоверно выше, что указывает на влияние самого оперативного вмешательства на изменение гормонального статуса пациенток. По сравнению с результатами, полученными до начала лечения, количественные значения данного показателя в среднем снизились в 1,8 раза при сравнимом его значении в группах.

Аналогичная закономерность отмечена и при изучении содержания T₄ в сыворотке крови больных РЯ до начала проведения ХТ. Значения показателя в группах сравнимы. Выявлено снижение уровня гормона в целом в 1,2 раза по сравнению с

его содержанием у больных РЯ до лечения. Однако уровень T_4 в послеоперационном периоде продолжает оставаться выше показателя нормы в среднем в 1,5 раза ($70,01 \pm 2,70$ нмоль/л). При этом содержание ТТГ в сыворотке крови больных при исследовании до начала проведения ХТ продолжает увеличиваться по сравнению с нормальными значениями в среднем в 2,1 раза и в 1,3 раза в сравнении с его содержанием при исследовании до начала специального лечения. Достоверных различий количественных значений данного показателя в группах больных РЯ не установлено.

В послеоперационном периоде увеличивается содержание кортизола в сыворотке крови больных РЯ как по сравнению с исследованием до начала лечения, так и по сравнению с данными группы контроля. Количественные значения данного показателя возросли в 1,3 раза по сравнению с аналогичными значениями до лечения и в 1,9 раза по сравнению с данными контроля.

Нами выявлены как общие закономерности изменения уровней гормонов, так и некоторые отличия в группах после проведения ХТ. Сразу обращает на себя внимание, что содержание T_3 приближается к нормальным величинам группы контроля у всех больных РЯ. Продолжается снижение содержания T_4 . Однако при этом количественные значения данного показателя остаются достоверно выше нормальных значений в контрольной группе. Отмечено, что наибольшее приближение к значению группы контроля данного показателя установлено во 2 исследуемой группе. У пациенток, которым использовано системное введение цитостатиков, содержание T_4 выше контрольных значений в среднем в 1,4 раза. Уровень ТТГ после проведения всех запланированных курсов ХТ в среднем снизился в 1,2 раза по сравнению с его значениями до начала ХТ и приблизился к исходным данным, однако при этом продолжает оставаться в 1,7 раза выше показателя группы здоровых женщин. Нами установлено при проведении сравнительного анализа полученных данных, что наиболее быстро произошло снижение содержания ТТГ в сыворотке крови при использовании ВБХТ.

При изучении содержания кортизола после проведения лекарственной терапии у больных РЯ установлено следующее: уровень гормона снизился у больных обеих исследуемых групп и приблизился к исходным значениям, оставаясь при этом в среднем в 0,9 раз выше показателя

нормы. Содержание кортизола в сыворотке крови сравнимо у всех исследуемых больных после проведения всех курсов ХТ, однако в группе ВБХТ количественное значение данного показателя достоверно ниже.

Таким образом, проведение ХТ является менее выраженным агентом острого стресса в сравнении с оперативным вмешательством и не оказывает выраженного воздействия на механизмы регуляции адаптационных реакций организма. Полученные в ходе исследования данные указывают на то, что происходит нормализация показателей гормонального статуса больных РЯ за 14 суток после выполнения оперативных вмешательств (табл.). Проведение запланированных курсов лекарственной терапии не оказало влияния на установленную тенденцию. Следует также отметить, что использование ВБХТ не ухудшает условий для нормализации процессов адаптации организма к проведению комбинированного лечения. Учитывая тот факт, что в настоящей работе всем исследуемым больным РЯ были произведены оптимальные циторедуктивные операции, можно предположить, что установленная тенденция в изменении гормонального статуса пациенток указывает на устранение влияния фактора хронического стресса, каковым является наличие в организме пациенток самой опухоли.

Выводы

1. Установлены некоторые закономерности в изменении гормонального статуса как одного из механизмов адаптации больных РЯ к воздействию на организм факторов острого и хронического стресса, каковыми являются наличие самой опухоли и проведение этапов комбинированного лечения: оперативного вмешательства и различных вариантов адъювантной лекарственной

Таблица – Динамика гормонального статуса больных РЯ в процессе проведения лечения

Исследуемый показатель	Время обследования	Группы больных		Контроль n=15
		1 n=46	2 n=42	
T_3 (нмоль/л)	До лечения	$2,16 \pm 0,14$	$2,28 \pm 0,08$	$1,86 \pm 0,09$
	До ХТ	$1,38 \pm 0,08$	$1,24 \pm 0,05$	
	После лечения	$1,70 \pm 0,18$	$1,94 \pm 0,15$	
T_4 (нмоль/л)	До лечения	$138,01 \pm 4,10$	$129,40 \pm 4,53$	$70,01 \pm 2,70$
	До ХТ	$109,50 \pm 2,90$	$102,90 \pm 3,80$	
	После лечения	$100,15 \pm 1,67$	$92,56 \pm 1,78$	
ТТГ (мМЕ/л)	До лечения	$3,88 \pm 0,60$	$4,49 \pm 0,40$	$2,50 \pm 0,17$
	До ХТ	$5,17 \pm 0,56$	$5,23 \pm 0,40$	
	После лечения	$4,17 \pm 0,19$	$3,93 \pm 0,14$	
Кортизол (нмоль/л)	До лечения	$879,32 \pm 12,23$	$867,20 \pm 2,70$	$451,01 \pm 3,50$
	До ХТ	$619,12 \pm 1,23$	$597,21 \pm 1,71$	
	После лечения	$509,02 \pm 1,33$	$491,21 \pm 1,43$	

терапії. Установлено підвищення вмісту всіх досліджуваних гормонів щитовидної залози, а також кортизолу як реакції організму на наявність злоякісної пухлини яєчників.

- Відповідно до операційного стресу відзначається зниження вмісту в сироватці крові T_3 , T_4 і ТТГ і підвищення кількісних значень показників рівня кортизолу.
- В післяопераційному періоді і в час проведення курсів ХТ різними способами введення препаратів встановлено тенденцію нормалізації показників вмісту гормонів досліджуваних у всіх хворих РЯ.

Перспективи подальших досліджень.

Проблема ефективності і переносимості регіонарного введення різних хіміопрепаратів, зокрема внутрішньочеревної введення, присвячено ряд досліджень, які проводилися ще на кафедрі онкології Харківської медичної академії післядипломної освіти, починаючи з 1990 р., і привели до захисту в 1996 р. докторської, а в 2001 р. кандидатської дисертацій. Після організації кафедри онкологічної гінекології в

2008 р. інтерес до вивчення різних аспектів регіонарної хіміотерапії не тільки не зменшився, а й зріс. В даний час завершена робота по вивченню і порівняльному аналізу переносимості і впливу на результати лікування різних режимів і способів проведення ад'ювантної хіміотерапії у хворих на поширений рак яєчників. Фрагмент роботи представлений в даній статті. Продовжується вивчення внутрішньочеревної введення паклітакселу, карбоплатину і таксотеру в неад'ювантній, інтраопераційній і ад'ювантній режимах введення, як в комбінаціях, так і в монорежимі проведення лікарської терапії, а також в комбінації з таргетним препаратом бевацизумабом. Враховуючи зниження побічних ефектів хіміотерапії при внутрішньочеревній введенні цитостатиків, вважаємо, що розробка і вивчення цього напрямку в сучасній онкологічній гінекології не тільки не втрачає актуальності, а й є одним з перспективних напрямків її подальшого розвитку.

References

- Garkavi LKh, Kvakina EB, Kuzmenko TS. *Antistressornye reaktsii i aktivatsionnaya terapiya*. M: Imedis, 1998. 655 s. [Russian]
- Garkavi LKh, Shikhlyarova AN, Barsukova LM, i dr. *Vzaimootnoshenie opukholi i organizma pri razvitii razlichnykh nespetsificheskikh adaptatsionnykh reaktsiy*. Tezisy dokladov II sezda onkologov stran SNG. Kiev, 2000. s. 39. [Russian]
- Perevodchikova NI. *Protivoopukholevaya khimioterapiya*. M: Meditsina, 2015. 376 s. [Russian]
- Aghajanian C, Finkler N, Rutherford T, Smith DA, Yi J, Parmar H, Nycum LR, Sovak MA. OCEANS: A randomized, double-blinded, placebo-controlled phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab (BEV) in patients with platinum-sensitive recurrent epithelial ovarian (EOC), primary peritoneal (PPC) or fallopian tube cancer (FTC). *Clin Oncol*. 2012; 29: Abstr. LBA5007.
- Asadollahi R, Hyde C, Zhong X. Epigenetics of ovarian cancer: from the lab to the clinic. *Gynecol. Oncol*. 2013; 118 (1): 81-7. PMID: 20421130. DOI: 10.1016/j.ygyno.2010.03.015
- Burger R, Brady M, Bookman M, Walker JL, Homesley HD, Fowler J, Monk BJ, et al. Phase III trial of bevacizumab (bev) in the primary treatment of advanced epithelial ovarian cancer (EOC), primary peritoneal cancer (PPC) or fallopian tube cancer (FTC): A Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol*. 2012; 28: Abstr. LBA 1.
- Best C, Pratt H. Diagnosis and treatment of ovarian cancer. *Nurs Times*. 2009; 95: 6-7.
- Crawford S, Brunskill P. Guidelines for the management of ovarian cancer. *Br J Obstet Gynecol*. 2011; 107: 1059-60. <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.2000.tb10419.x>
- Chambers S, Chambers J, Davis C, Kohorn EI, Schwartz PE, Lorber MI, Handschumacher RE, Pizzorno G. Pharmacokinetic and phase I trial of intraperitoneal carboplatin and cyclosporine in refractory ovarian cancer patients. *J Clin Oncol*. 2012; 15: 945-52.
- Francis P, Rowinsky E, Schneider J, et al. Phase I feasibility and pharmacologic study of weekly intraperitoneal paclitaxel: a Gynecologic Oncology Group pilot study. *J Clin Oncol*. 2015; 13: 2961-7. <https://doi.org/10.1200/JCO.1995.13.12.2961>
- Rothenberg M, Liu P, Braly P, et al. Combined intraperitoneal and intravenous chemotherapy for women with optimally debulked ovarian cancer: results from an intergroup phase II trial. *J Clin Oncol*. 2013; 21: 1313-9. <https://doi.org/10.1200/JCO.2003.07.031>

УДК [618.11-006.6:577.17]-085.28.032.38

ВПЛИВ ВНУТРІШНЬОЧЕРЕВНОЇ ХІМІОТЕРАПІЇ НА ГОРМОНАЛЬНИЙ СТАТУС ХВОРИХ НА РАК ЯЄЧНИКІВ

Неффа М. Ю.

Резюме. У статті розглянуті перспективи застосування ад'ювантної внутрішньочеревної хіміотерапії у хворих на поширений рак яєчників. Проведено вивчення і оцінку дії на гормональний статус пацієнток, як

на один з механізмів регуляції процесів адаптації організму, використання регіонарного способу введення лікарських препаратів. Встановлені тенденції динаміки гормонального статусу залежно від дії чинників гострого стресу якими є в комбінованому лікуванні захворювання оперативне втручання і хіміотерапія. Також проведено аналіз впливу на показники чинників, що вивчаються, хронічного стресу у вигляді наявності в організмі самої пухлини. Показано, що при внутрішньочеревному способі проведення хіміотерапії зміни змісту рівнів ряду гормонів, які відповідають за реакцію на стрес з боку організму, в сироватці крові хворих на рак яєчників порівнянні зі змінами, виявленими при дослідженні відповідних показників у пацієнток, яким використано традиційний режим введення лікарських препаратів. Потрібні подальші дослідження в цьому напрямі для можливості індивідуалізації лікувальних підходів при поширеному раку яєчників.

Ключові слова: рак яєчників, внутрішньочеревна хіміотерапія, гормональний статус, реакція адаптації, стрес.

UDC [618.11-006.6:577.17]-085.28.032.38

Influence of Intraperitoneal Chemotherapy on the Hormonal Status of Patients with Ovarian Cancer

Neffa M. Iu.

Abstract. World science keeps trying to improve the effectiveness of treating malignant ovarian tumors, taking into account the fact that the death rate from this pathology takes a stable first place in oncological gynecology. There is a constant search for algorithms for screening and early diagnosis, as well as for improving the surgical treatment of this type of tumor. Clinical experience suggests that the detection of early stages of malignant ovaries tumors is more likely an exception than the rule. Hidden, asymptomatic clinical course; lack of clear ideas about etiology and pathogenesis; early and intensive universal metastasis; high degree of malignancy of the tumor – all these lead to the fact that 70-90% of patients with ovarian cancer (hereinafter – OC) are detected in the III-IV stage of the disease. That is why 5-year survival at all stages of the tumor process does not exceed 30%.

Recent publications analysis suggests that the issues of overcoming the OC resistance to used drugs and their combinations, as well as regimens and modes of administration remain the subject of ongoing discussions in the world of scientific oncology. The interest of researchers is mainly concentrated on studying and developing new drugs that can not only improve the effectiveness of treatment, but also not reduce the life quality of these patients. In modern oncology this indicator is becoming increasingly important and is in line with such criteria for assessing the effectiveness of treatment as survival, duration of the disease-free period, median survival, etc.

The tumor process in the body leads to violations of the regulation mechanisms by adaptation systems, and ongoing treatment deepens the already existing changes. In the literature there is more and more information about the research aimed at studying the peculiarities of hormonal regulation of the general adaptation reaction of cancer patients, as well as various attempts to correct it.

This article considers the perspectives of using different variants of drug administration in adjuvant mode in patients with advanced ovarian cancer. The author studied and assessed the impact on the hormonal status of patients, as one of the mechanisms for regulating the processes of organism adaptation, using a regional mode of drug administration. In this research, we studied the dynamics of blood serum indices of a number of hormones that are considered to reflect the body's response to stress. Trends in hormonal status have been established depending on the effects of acute stress factors, such as surgical intervention and drug therapy in combination therapy. We also analyzed the influence of chronic stress factor as a tumor itself on the studied indicators. It was shown that with intraperitoneal administration of chemotherapy drugs, the change in the levels of the studied hormones in the blood serum of OC patients was comparable with the changes revealed in the study of the corresponding parameters in patients using the traditional mode of drug administration. Further studies are needed in this direction to allow individualization of therapeutic approaches in patients with advanced OC.

Keywords: ovarian cancer, intraperitoneal chemotherapy, hormonal status, adaptation reaction, stress.

Стаття надійшла 16.02.2018 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs03.03.106

УДК 618.2:616.63-022-078:612.6302

Тищенко І. В.¹, Бондарева О. О.¹, Татяненко М. М.²,
Здорик О. В.², Івашков К. С.¹

БАКТЕРІОЛОГІЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ СЕЧІ У ВАГІТНИХ НА РІЗНИХ ТЕРМІНАХ ВАГІТНОСТІ: ВЛАСНИЙ ДОСВІД

¹ДЗ «Дніпропетровська медична академія Міністерства охорони здоров'я України»,
Кафедра ендокринології, Дніпро, Україна

²Комунальний заклад «Дніпропетровська міська клінічна лікарня № 9»
Дніпропетровської обласної ради», Дніпро, Україна

rocket.dsma@gmail.com

Були проаналізовані результати бактеріологічного дослідження 1719 зразків сечі жінок з терміном вагітності 7-38 тижнів, що знаходились під медичним наглядом у відділеннях Дніпропетровської міської лікарні № 9 в 2017 році. Враховували факт виділення з сечі мікроорганізмів у кількості 10^3 - 10^5 та більше колоніє утворюючих одиниць / мл. Позитивні результати дослідження виявили у шостій частині зразків сечі обстежених вагітних. Встановлено, що у всіх триместрах вагітності з сечі вагітних жінок переважно виділялись *Enterococcus spp.* та *E.coli*. У I триместрі в сечі обстежених вагітних домінував *Enterococcus spp.*, у II та III триместрах – *E.coli*. У всіх триместрах в значно меншій кількості в мікробному пейзажі сечі були представлені *E.cloacae*, *K.pneumoniae* та *P.mirabilis*. Частка інших збудників виявилась зовсім малою. Встановлена резистентність *Enterococcus spp.* до нітрофуранів, фосфоміцину, *E.coli* – до ампіциліну, амоксициліна клавуланату, фосфоміцину, цефалоспоринов.

Ключові слова: вагітні жінки, триместри вагітності, бактеріурія, збудники інфекцій сечових шляхів, резистентність до антибіотиків.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота виконана в межах Договору про співробітництво між Державним закладом "Дніпропетровська медична академія" Міністерства охорони здоров'я України" та Комунальним закладом "Дніпропетровська міська клінічна лікарня № 9" Дніпропетровської обласної ради" від 1 вересня 2015 р.

Вступ. Важливість бактеріологічного дослідження сечі при вагітності зумовлена тим, що наявність в ній патогенної мікрофлори може приводити до розвитку інфекційних процесів в сечовивідних шляхах (ІСШ) [1-3, 6, 7]. ІСШ є одними з найчастіших інфекційних процесів при гестації [2, 4]. Мік-

роорганізми можуть спричинити цистит, пієлонефрит, безсимптомну бактеріурію. Вагітні жінки мають підвищений ризик розвитку ІСШ через анатомічні та гормональні зміни, що призводять до дилатації сечоводів та застою сечі [2-5, 7, 8, 17]. Крім того, різноманітна соматична патологія може підвищити ризик розвитку ІСШ у вагітних [4, 5, 13]. За даними багатьох авторів, найбільш типовим мікроорганізмом, що вражає сечові шляхи, є *Escherichia coli* [3-5, 7, 11, 12]. За даними Дьоміної Т.Н (2015 р.), *Escherichia coli* зустрічається приблизно в 65 % випадків пієлонефриту у вагітних, а Медвідь В. І. (2017 р.) повідомляє про 80 % випадків інфікування сечових шляхів цим збудником. Часто зустрічаються й такі збудники ІСШ, як ентеробактерії (*Klebsiella pneumoniae*, *Enterococcus spp.*), стрептокок групи В (*Streptococcus agalactiae*), *Gardnerella vaginalis*. Так, *Enterococcus spp.* висівають від 10-15 % [7] до 23% випадків ІСШ [3]. У осіб з тривалими сечовими розладами виявляють полімікробну бактеріурію, яка часто включає *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus mirabilis*, *Providencia stuartii* та *Morganella morganii* [13]. Поширеність безсимптомної бактеріурії в популяції вагітних жінок в середньому становить 6%. Гострий цистит і гострий пієлонефрит зустрічаються не так часто – у 1-2,5 % [14]. Однак у 20-40% вагітних з безсимптомною бактеріурією в II та III триместрах розвивається гострий пієлонефрит [14]. В той же час у вагітних, що не мають безсимптомної бактеріурії, пієлонефрит розвивається лише у 1,8% випадків [4]. Відомо, що на кожні 7 вагітних жінок з асимптоматичною бактеріурією, що проходять короткий курс антибіотикотерапії, можна запобігти одному випадку пієлонефриту [17, 20]. Приблизно у 1/3 хворих, які страждають на хронічний пієлонефрит, під час вагітності розвивається загострення ІСШ [11], що супроводжується збільшенням ризику акушерських та неонатальних ускладнень (анемія, артеріальна гіпертензія,

передчасні пологи, затримка розвитку плода, внутрішньоутробне інфікування), внаслідок чого збільшується перинатальна смертність [4, 14, 17]. Це робить своєчасне виділення та ідентифікацію інфекційного агента з визначенням чутливості його до антибіотиків і наступної ерадикації запорукою й одним із засобів зниження частоти ускладнень вагітності та покращення перинатальних результатів [1, 2, 5, 6, 12, 13, 15, 16, 18, 19]. Згідно з існуючими в Україні регуляторними документами [9], вагітним жінкам бактеріологічне дослідження сечі здійснюється наступним чином: обов'язкове первинне у I триместрі (на 12-16 тижнях вагітності або під час першого звернення до лікаря) на етапі жіночої консультації, а в II і III триместрах та на інших етапах спостереження або надання медичної допомоги (відділення гінекологічне, патології вагітних, пологове) – з метою контролю та за клініко-лабораторними показами.

Мета дослідження – проаналізувати склад мікрофлори сечовивідних шляхів у жінок на різних термінах вагітності.

Об'єкт і методи дослідження. Проаналізовані результати бактеріологічного дослідження 1719 зразків сечі вагітних жінок віком від 19 до 37 років (середній вік $26,0 \pm 2,7$ р.), які звертались за медичною допомогою до жіночої консультації (ЖК), перинатального центру та гінекологічних відділень Дніпропетровської міської клінічної лікарні № 9 (ДМКЛ № 9) у 2017 р. Термін вагітності від 7 до 38 тижнів. В ЖК під наглядом знаходились жінки на всіх строках вагітності. До відділення патології вагітних (ВПВ) переважно госпіталізували жінок після 20 тижня вагітності, а в першому триместрі до відділення госпіталізували вагітних з діагностованою раніше екстрагенітальною патологією. У пологовому відділенні (ПВ) вагітні жінки перебували безпосередньо перед пологами. Обидва гінекологічних відділення переважно лікували жінок до 20 тижня вагітності. У **табл. 1** представлена кількість обстежених вагітних по триместрах відповідно до відділень, в яких жінкам проводилось бактеріологічне дослідження сечі. Спектр мікроорганізмів - етіологічних чинників інфікування сечових шляхів та чутливість мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів вивчали методом посіву сечі вагітних на стандартні поживні середовища. Ідентифікація збудників здійснювалась на підставі специфічних біохімічних тестів в Централізованій бактеріологічній лабораторії Лівобережжя ДМКЛ № 9. Враховували факт виділення з сечі мікроорганізмів у кількості 10^3 - 10^5 та більше КУО / мл.

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

Таблиця 1 – Розподіл жінок, обстежених на різних етапах медичного спостереження, за терміном вагітності, n=1719

Відділення	Кількість вагітних			
	I триместр	II триместр	III триместр	Разом
Жіноча консультація	602	247	85	934
Перинатальний центр ДМКЛ № 9: Відділення патології вагітних	40	145	254	439
Пологове відділення	-	5	61	66
I гінекологічне відділення (1 ГО) ДМКЛ № 9	96	33	3	132
II гінекологічне відділення (2 ГО) ДМКЛ № 9	111	32	5	148
Разом	849	462	408	1719

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.

Серед 1719 зразків сечі вагітних жінок позитивний результат бактеріологічного дослідження виявлений в 277 зразках (16,1 %) (**рис. 1**).

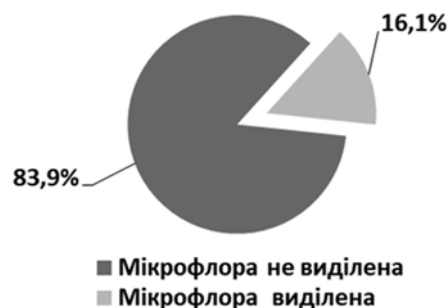


Рис. 1. Результати бактеріологічного дослідження сечі вагітних, n=1719

Мікроорганізми в сечі вагітних визначались в кількості 10^3 КУО / мл в 22,7% зразків, в кількості 10^4 КУО / мл – в 62,5% зразків, а в високому титрі (10^5 КУО / мл та вище) – в 14,8% зразків.

Найбільша частина позитивних результатів прийшла на I триместр вагітності – 47,6% (132) досліджених зразків; у II та III триместрах частка позитивних результатів виявилась меншою та майже однаковою – 28,2% (78) та 24,2% (67) відповідно (**рис. 2**).

Цей факт можна пояснити тим, що саме в першому триместрі, згідно із рекомендаціями, проводиться перше обстеження вагітних. Після виявлення

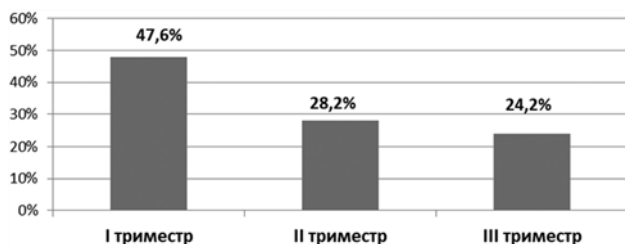


Рис. 2. Позитивні результати дослідження сечі вагітних за триместрами, n=277

бактеріурії на етапі жіночої консультації здійснюється уточнення отриманих результатів, з'ясування клініко-лабораторних даних та, за показаннями, – короткотривале амбулаторне або стаціонарне лікування. Враховуючи, що частка жінок, яким призначають бактеріологічне дослідження сечі у II та III триместрах, менша, ніж у I триместрі, майже 50-відсоткова частка виявлених позитивних результатів на цих термінах гестації свідчить про те, що ймовірність розвитку ІСШ залишається високою.

Виявлено, що результати дослідження сечі вагітних незначно варіюються залежно від того, в якому відділенні ДМКЛ № 9 жінка знаходилась в цей час під наглядом (табл. 2).

Таблиця 2 – Розподіл виявлення позитивних результатів по відділеннях ДМКЛ № 9

Відділення	Кількість обстежених жінок	Кількість позитивних результатів	% позитивних результатів
Жіноча консультація	934	148	15,8%
ВПВ	439	71	16,2%
ПВ	66	14	21,2%
I ГО ДМКЛ № 9	132	19	14,4%
II ГО ДМКЛ № 9	148	25	16,9%
Разом	1719	277	16,1%

Найбільший процент позитивних проб виявився серед жінок, що були обстежені вже у пологовому відділенні, куди нерідко вагітні госпіталізуються не в плановому, а в ургентному порядку.

Позитивні результати проаналізовані за флорою: в 154 випадках (55,6%) виявлена Грам-негативна (Гр-) флора, в 123 (44,4%) – Грам-позитивна (Гр+) флора (рис. 3).

Найбільші показники інфікованості сечі Гр+ флорою зафіксовано в ЖК (у 51,2% зразків), найменші – у ПВ (2,4%). У відділенні патології вагітних Гр+ флора виділена з 28,5% зразків, у I та II гінекологічних відділеннях відповідно з 10,6% та 7,3% зразків сечі (рис. 4). Найбільша кількість випадків інфікованості Гр- флорою виявлена також у ЖК (у

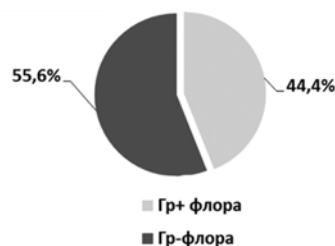


Рис. 3. Результати позитивного дослідження сечі вагітних, n=277

55,2% зразків), найменша – у I ГО (3,9%). У відділенні патології вагітних Гр- флора виділена з 23,4% зразків сечі, у II ГО – з 10,4%, а у пологовому відділенні – з 7,1 % зразків (рис. 4). Ми не виявили певних закономірностей у співвідношенні Гр+ та Гр- збудників залежно від відділення.



Рис. 4. Позитивні результати дослідження сечі вагітних відповідно до відділень, n=123 для Гр+ збудників та n=154 для Гр- збудників

У мікробному пейзажі сечі з Гр+ флори переважну більшість займає *Enterococcus spp.* (92,7%), решта збудників виявлена в значно меншій кількості: *S.haemoliticus* – 3,3 %, *S.epidermidis* та *S.aureus* – по 1,6 %, *Candida* – 0,8 % (рис. 5).

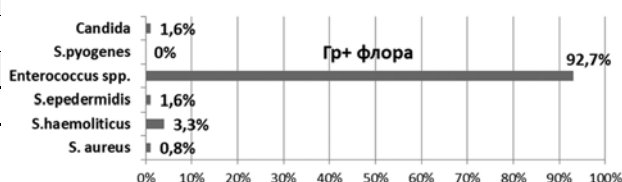


Рис. 5. Мікробний пейзаж з сечі вагітних (Гр+ флора), n=123

З Гр- флори переважає *E.coli* (70,1%). Виділення інших збудників наступне: *K.pneumoniae* – 10,4% випадків, *E.cloacae* – 8,4%, *P.mirabilis* – 6,5%, *P.aeruginosa* – 3,2%, *A.baumannii* та *C.freundii* – по 0,7% (рис. 6).

Цікавим виявився той факт, що в нашому спостереженні, на відміну від даних інших дослідників, серед всіх виділених збудників незначно переважав *Enterococcus spp.* (41,2 %), а не *E.coli* (39,0 %). Аналіз результатів дослідження сечі по триместрах

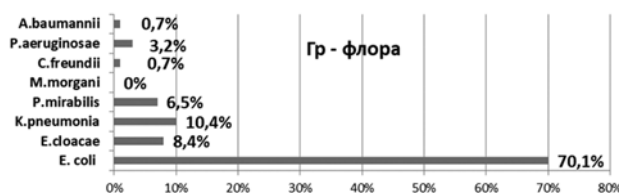


Рис. 6. Мікробний пейзаж з сечі вагітних (Гр- флора), n=154

показав, що *Enterococcus spp.* з усієї кількості випадків його виявлення (114) найчастіше зустрічався у I триместрі, тоді як *E. coli* (загальна кількість виявлення – 108 випадків) частіше висівалась у II та III триместрах вагітності (табл. 3).

Загалом частота виділення з сечі збудників виявилась наступною:

у I триместрі вагітності (на 132 випадки): *Enterococcus spp.* – 45,4%, *E. coli* – 34,8%, *E. cloacae* – 5,3%, *K. pneumoniae* – 3,8%, *P. mirabilis* – 3,0%, *S. epidermidis* – 2,3%, *P. aeruginosa* – 1,5%, *Candida*, *A. baumannii*, *C. freundii*, *S. aureus* та *S. epidermidis* – по 0,7%;

у II триместрі (78 випадків): *E. coli* – 42,3%, *Enterococcus spp.* – 37,2%, *K. pneumoniae* – 7,7%, *E. cloacae* – 5,1%, *P. mirabilis* – 3,8%, *P. aeruginosa* – 2,6%, *S. haemolyticus* – 1,3%;

у III триместрі (68 випадків): *E. coli* – 43,3%, *Enterococcus spp.* – 37,3%, *K. pneumoniae* – 7,4%, *P. mirabilis* – 4,5%, *E. cloacae* – 3,0%, *S. epidermidis*, *S. aureus* та *P. aeruginosa* – по 1,5%.

У основних виділених збудників був проаналізований тест на резистентність до найбільш поширених за застосуванням антибіотиків.

Таблиця 3 – Виділення з сечі вагітних основних збудників залежно від триместру гестації

Відділення	<i>Enterococcus spp.</i>				<i>E. coli</i>			
	I триместр	II триместр	III триместр	Всього	I триместр	II триместр	III триместр	Всього
ЖК	44	13	4	61	34	16	5	55
ВПВ	1	15	18	34	3	14	12	29
ПВ	-	-	3	3	-	-	10	10
I ГО	12	-	-	12	3	1	-	4
II ГО	3	1	-	4	6	2	2	10
Разом	60	29	25	114	46	33	29	108
%	52,6	25,5	21,9	100	42,6	30,5	26,9	100

Антибіотикограма відносно *Enterococcus spp.* виявила резистентність до норфлуксацину – 59,6%, ципрофлоксацину – 38,6%, нітрофуранів – 20,2%, фосфоміцину – 7,9%, ампіциліну – 3,5% та відсутність резистентності до ванкоміцину (табл. 4).

Виявлено, що *E. coli*, виділена з сечових шляхів обстежених вагітних, резистентна до ампіциліну на 41%, амоксициліна клавуланату – 13,9%, налідиксової кислоти – 12%, фосфоміцину – 10%, цефтріаксону – 7,4%, цефотаксиму – 7,4%, норфлуксацину – 5,6%, нітрофуранів – на 4,6% (табл. 5).

Таблиця 4 – Резистентність до антибіотиків Гр+ збудника інфекції сечових шляхів у вагітних - *Enterococcus spp.*

<i>Enterococcus spp.</i>	
Ампіцилін	3,5%
Ципрофлоксацин	38,6%
Фосфоміцин	7,9%
Ванкоміцин	0%
Нітрофурані	20,2%
Норфлуксацин	59,6%

Висновки

1. Наявність інфекційних агентів у сечі виявлялась серед вагітних жінок на всіх термінах гестації. В структурі мікробного пейзажу сечі вагітних зустрічались збудники, які зазвичай спричиняють інфекції сечових шляхів.
2. Позитивні результати бактеріологічного дослідження сечі обстежених вагітних жінок виявились у шостій частині зразків.
3. Серед Гр- флори домінувала *E. coli*, а серед Гр+ флори частіше зустрічався *Enterococcus spp.*
4. У I триместрі з сечі обстежених вагітних жінок частіше висівався *Enterococcus spp.*, у II та III

Таблиця 5 – Резистентність до антибіотиків Гр- збудника інфекції сечових шляхів у вагітних - *E. coli*

<i>E. coli</i>	
Ампіцилін	41%
Цефтріаксон	7,4%
Амоксициліна клавуланат	13,9%
Цефотаксим	7,4%
Нітрофурані	4,6%
Норфлуксацин	5,6%
Налідиксова кислота	12%
Фосфоміцин	10%

триместрах – *E.coli*. В значно меншій кількості у I триместрі в мікробному пейзажі були представлені (за частотою виділення) *E.cloacae*, *K.pneumoniae* та *P.mirabilis*, в II триместрі – *K.pneumoniae*, *E.cloacae* та *P.mirabilis*, у III триместрі – *K.pneumoniae*, *P.mirabilis* та *E.cloacae*. Частка інших збудників виявилась зовсім малою.

5. Головні виділені збудники інфекцій сечових шляхів у обстежених вагітних жінок мали часткову резистентність до поширених антибактеріальних препаратів, які застосовуються при лікуванні вагітних, – ампіциліну, амоксициліна клавуланату, фосфоміцину, цефалоспоринів (*E.coli*), нітрофуранів, фосфоміцину (*Enterococcus spp.*).

Перспективи подальших досліджень. Дослідити частоту проведення контрольних обстежень вагітних жінок для виявлення бактеріурії та оцінки ефективності санації згідно з виявленою чутливістю до антибіотиків. Детальніше проаналізувати частоту мікробних асоціацій у сечі вагітних на різних термінах вагітності. Дослідити взаємозв'язок між виявленням інфікованості сечі та наявністю ІСШ на різних термінах вагітності у жінок району обслуговування.

References

1. Kozyrev YuV, Gustovarova TA, Rafalskiy VV, Dovgan EV. [Asymptomatic bacteriuria in pregnant women: prevalence, approaches to optimization of antimicrobial therapy]. *Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoj meditsinskoj akademii*. 2010; 4: 2-4. [Russian]
2. Vyult B. [Asymptomatic bacteriuria - a key to the innate immune response and immune modulation in urinary tract infection]. *Zdorovia Ukrainy*. 2017; 1 (8). Available from: <http://health-ua.com/article/25984-asimptomaticheskaya-bakteriuriya---klyuch-k-vrozhdenomu-immunному-otvetu>. [Russian]
3. Demina TN. [Urinary system infection in pregnancy]. *Medprosvyta* [Veb-sait]. Available from: <https://medprosvita.com.ua/infekcii-mochevydelitelnoji-sistemy/> [Russian]
4. Dyadyik AI, Bagriy AE, Yarovaya NF, Roschin YuV, Homenko MV, Schukina EV. [Urinary tract infection in pregnancy: modern views]. *Novosti meditsiny i farmatsii*. 2009; 21 (301). Available from: <http://www.mif-ua.com/archive/article/10920>. [Russian]
5. Kozyrev YuV, Gustovarova TA, Kryukovskiy SB. [Prevalence, risk factors, efficacy and safety of antimicrobial therapy for asymptomatic bacteriuria in pregnant women]. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy*. 2012; XIX (3): 135-7. [Russian]
6. Lubyayana SS, Gavryushov DN. [Asymptomatic bacteriuria in pregnancy: a modern approach to the prevention of perinatal risk]. *Ukr zhurnal ekstremalnoi medytsyny imeni HO Mozhaiieva*. 2011; 12 (4): 51-6. [Russian]
7. Medved VI. [Urinary Tract Infections in Pregnant Women: What's New?]. *Medychni aspekty zdorovia zhinky*. 2017; Spetsnomer: 11-6. [Russian]
8. Medved VI. [Extragenital pathology of pregnant women: maternal and perinatal problems]. *Zhinochyi likar*. 2010; 4: 5–10. [Russian]
9. [Order of the Ministry of Health of Ukraine dated July 15, 2011 № 417 "On the organization of ambulatory obstetric and gynecological care in Ukraine"]. 2013. Available from: http://old.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20110715_417.html [Ukrainian]
10. Kozyrev YuV, Gustovarova TA, Rafalskiy VV, Dovgan EV. [Some medical-diagnostic aspects of asymptomatic bacteriuria in pregnancy]. *Vestnik Rossiyskogo universiteta družby narodov*. 2012; 5: 83-9. [Russian]
11. Pasechnikov SP. [Modern approaches to the treatment of urinary tract infections in pregnant women]. *Meditsinskie aspekty zdorovya zhenschiny*. 2012; 2 (53): 13-8. [Russian]
12. Pivovarchuk RYa, Mitnikova AS. [Improving the diagnosis of infectious and inflammatory complications of the kidneys and urinary tract in pregnant women]. *Nauka i zdorovohranenie*. 2013; 5: 33-7. [Russian]
13. Rebrov BA. [Symposium "Infections of the urinary system and pregnancy"]. *Novosti medytsyny y farmatsyy*. 2011; 381. Available from: <http://www.mif-ua.com/archive/article/22965> [Russian]
14. Sinyakova LA, Kosova IV. [Urinary tract infections in pregnant women. Modern approaches to treatment]. *Effektivnaya farmakoterapiya v akusherstve i ginekologii*. 2008; 12: 6-13. [Russian]
15. Diagnosis and management of uncomplicated urinary tract infections American Family Physician Association. *American Family Physician*. 2005. Available from: <https://www.aafp.org/afp/2005/0801/p451.html>.
16. Nicolle LE, Bradley S, Colgan R, Rice JC, Schaeffer A, Hooton TM. Infectious Diseases Society of America Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Asymptomatic Bacteriuria in Adults. *Clinical Infectious Diseases*. 2005; 40: 643-54. <https://doi.org/10.1086/427507>
17. Lai YJ, Hsu TY, Lan KC, Lin H, Ou CY, Fu HC, Tsai CC. Asymptomatic pyuria in pregnant women during the first trimester is associated with an increased risk of adverse obstetrical outcomes. *Taiwanese J of Obstetrics and Gynecology*. 2017; 56 (2): 192-5. PMID: 28420507. DOI: 10.1016/j.tjog.2016.04.040
18. Mehnert-Kay SA. Diagnosis and Management of Uncomplicated Urinary Tract Infections. *Am Fam Physician*. 2005; 72 (3): 451-6. PMID: 16100859

19. Sweet RL. Bacteriuria and pyelonephritis during pregnancy. *Perinatol.* 1977; 1: 25-40. PMID: 370987
20. Puil L, Mail J, Wright JM. Asymptomatic bacteriuria during pregnancy. Rapid answers using Cochrane library. *Canadian Family Physician.* 2002; 48: 58-60, 62-4. PMID: 11852613. PMCID: PMC2213920

УДК 618.2:616.63-022-078:612.6302

БАКТЕРИОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ МОЧИ У БЕРЕМЕННЫХ НА РАЗНЫХ СРОКАХ БЕРЕМЕННОСТИ: СОБСТВЕННЫЙ ОПЫТ

Тищенко И. В., Бондарева О. О., Татьянаенко М. М.,

Здорик О. В., Ивашков К. С.

Резюме. Проанализировали результаты бактериологического исследования 1719 образцов мочи женщин со сроком беременности 7-38 недель, которые находились под медицинским наблюдением в отделениях Днепропетровской городской больницы № 9 в 2017 году. Учитывали факт выделения из мочи микроорганизмов в количестве 10^3 - 10^5 и больше колониеобразующих единиц/мл. Положительные результаты исследования обнаружили в шестой части образцов мочи обследованных беременных. Установлено, что во всех триместрах беременности из мочи беременных женщин преимущественно выделялись *Enterococcus spp.* и *E.coli*. В I триместре в моче обследованных беременных доминировал *Enterococcus spp.*, во II и III триместрах – *E.coli*. Во всех триместрах в значительно меньшем количестве в микробном пейзаже мочи были представлены *E.cloacae*, *K.pneumoniae* и *P.mirabilis*. Доля других возбудителей оказалась совсем незначительной. Установлена частичная резистентность *Enterococcus spp.* к нитрофуранам и фосфомицину, *E.coli* – к ампициллину, амоксициллина клавуланату, фосфомицину, цефалоспорином.

Ключевые слова: беременные женщины, триместры беременности, бактериурия, возбудители инфекций мочевых путей, резистентность к антибиотикам.

UDC 618.2:616.63-022-078:612.6302

Bacteriological Urine Examination in Pregnant Women at Different Stages of Pregnancy: Personal Experience

Tyshchenko I. V., Bondareva O. O., Tatyanyenko M. M.,

Zdoryk O. V., Ivashkov K. S.

Abstract. The importance of bacteriological urine examination during pregnancy is due to the fact that the presence of pathogenic microflora in it can lead to the development of infectious processes in the urinary tract. Pregnant women have an increased risk of developing urinary tract infections due to anatomical and hormonal changes that lead to dilation of the ureter and urine stagnation. In addition, a variety of somatic pathologies can increase the risk of developing urinary tract infections in pregnant women. The most frequent pathogens infecting urinary tract is *E.coli*. Often there are also such pathogens of urinary tract infections as *Enterobacteriaceae* (*K. pneumoniae*, *Enterococcus spp.*), *Group B Streptococcus*, *Gardnerella vaginalis*. Exacerbation of urinary tract infections during pregnancy is accompanied by an increased risk of obstetric and neonatal complications. The timely isolation and identification of the infectious agent of its susceptibility to antibiotics is the key and a means of reducing the frequency of pregnancy complications and improving perinatal outcomes.

The purpose of this work is to analyze the composition of the urinary tract microbial population in women at different stages of pregnancy.

Material and methods. We analyzed the results of bacteriological study of 1719 urine specimens of pregnant women aged 19 to 37 years. The women applied for medical assistance to the women's consultation, perinatal centers and gynecological departments of Dnipropetrovsk City Clinical Hospital, Ukraine, in 2017. The term of pregnancy is from 7 to 38 weeks.

Results and discussion. Positive results of the urinalysis of the surveyed women were revealed in the sixth part of the samples (16.1%). The largest part of the positive results was detected in the 1st trimester of pregnancy – 47.6% of the samples. In this period the first study is carried out in accordance with current guidelines. In the 2nd and 3rd trimesters the proportion of positive results was less, 28.2% and 24.2% respectively.

The highest percentage of positive tests was found among women hospitalized in the maternity ward, often in urgent cases.

Positive results were analyzed according to the composition of microorganisms. 55.6 % of Gram-negative floras and 44.4% of Gram-positive floras were detected.

It was established that *Enterococcus spp.* and *E.coli* were predominant in all trimesters in the urine of pregnant women; it was 41.2% and 39.0% respectively. In the examined women *Enterococcus spp.* dominated in the

first trimester (45.4% against 34.8% of *E. coli*), and *E. coli* – in the 2nd (42.3% against 37.2% of *Enterococcus spp.*) and 3rd (43.3% against 37.3 %) trimester. *E. cloacae*, *K. pneumoniae* and *P. mirabilis* were present in pregnant women urine in all trimesters, but in smaller quantities. The share of other agents (*S. epidermidis*, *P. aeruginosa*, *Candida*, *A. baumannii*, *C. freundii*, *S. aureus*, *S. haemolyticus*) appeared to be quite small.

The study found a partial resistance to antibiotics used to treat urinary tract infections in pregnant women: of *Enterococcus spp.* to nitrofurans, phosphomycin, and of *E. coli* – to ampicillin, amoxicillin clavulanate, phosphomycin, cephalosporins.

Conclusions. The study revealed that *Enterococcus spp.* and *E. coli* were predominant in the urine of pregnant women in all trimesters. *Enterococcus spp.* dominated in the first trimester and *E. coli* in the 2nd and 3rd trimesters. *E. cloacae*, *K. pneumoniae* and *P. mirabilis* were presented in small quantities. The share of other agents was very small. The partial resistance of the main isolated pathogens to antibiotics used during pregnancy is revealed.

It is important for us to analyze in details the frequency of microbial associations in the urine of pregnant women, and to investigate the relationship between the detection of pathogens in the urine and the presence of urinary tract infections at different stages of pregnancy in women living in this region.

Keywords: pregnant women, trimesters of pregnancy, bacteriuria, pathogens of urinary tract infections, resistance to antibiotics.

Стаття надійшла 26.02.2018 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs03.03.113

УДК 616.12-005.4-092-76

Хвисюк М. А., Бильченко А. В., Руденко Т. А.

ВЛИЯНИЕ ТЕРАПИИ НА УРОВНИ БИОМАРКЕРОВ ВОСПАЛЕНИЯ Р-СЕЛЕКТИНА И ГАЛЕКТИНА-3 У БОЛЬНЫХ СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ В СОЧЕТАНИИ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

Харьковская медицинская академия последипломного образования, кафедра терапии,
нефрологии и общей практики - семейной медицины, Украина

dr.khvytsiuk.mariia@gmail.com

Изучение влияния стандартной и специфической терапии у больных со стенокардией и сахарным диабетом 2 типа может дать обоснование индивидуализации терапии, направленной на снижение «остаточного» сердечно-сосудистого риска, связанного с системным воспалением.

Целью исследования было изучить изменения уровней новых биомаркеров воспаления Р-селектина и Галектина-3 у больных со стабильной стенокардией в зависимости от проводимой терапии.

Обследовано 89 больных со стенокардией с наличием или отсутствием сахарного диабета 2 типа. Всем больным проводилось определение уровней Р-селектина, Галектина-3 и hs-СРБ.

Результаты. Уровни Р-селектина и Галектина-3 у больных со стабильной стенокардией демонстрируют взаимосвязь между собой, однако значительно варьируют на индивидуальном уровне, что создает предпосылки для персонализации терапевтических целей в отношении уменьшения системного воспалительного ответа. У больных после аорто-коронарного шунтирования уровень Р-селектина значительно выше ($127,9 \pm 23,5$; $p < 0,05$). При применении клопидогреля уровень Р-селектина снижается достоверно ($66,4 \pm 25,6$; $p < 0,05$).

Терапия клопидогрелем, в отличие от аспирина, приводит к снижению уровня Р-селектина, что отражает уменьшение активности тромбоцитарного компонента системного воспалительного ответа при атеросклерозе. Применение блокаторов ренин-ангиотензиновой системы также сопровождается уменьшением системного воспалительного ответа.

Ключевые слова: стенокардия, системное воспаление, биомаркеры, Р-селектин, Галектин-3, клопидогрель.

Связь с научными темами, планами, программами. Работа выполнялась в рамках фундаментальной темы Харьковской медицинской академии последипломного образования «Клеточно-

молекулярные механизмы воспаления, ассоциированного с хроническими заболеваниями», № гос. регистрации 015U001186.

Вступление. В последние десятилетия отмечается значительное снижение сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности в индустриально-развитых странах, однако, она остается на достаточно высоком уровне, даже несмотря на проводимую оптимальную терапию [2]. Для дальнейшего уменьшения сердечно-сосудистой смертности необходимо снизить так называемый «остаточный» сердечно-сосудистый риск, который в значительной мере определяется наличием у больных системного воспаления [6]. До настоящего времени в качестве стандарта оценки уровня системного воспаления у больных используется высоко-чувствительный С-реактивный белок, который не уступает по прогностической значимости холестерину ЛПНП [5], однако, в системном воспалительном ответе принимают участие различные механизмы, реализующиеся через разные типы клеток, продуцирующие цитокины, хемокины, молекулы адгезии, которые могут иметь не одинаковую степень активации у больных [10]. Одним из путей индивидуализации терапии больных высокого сердечно-сосудистого риска рассматривается оценка новых биомаркеров, в том числе Р-селектина и Галектина-3, отражающих на индивидуальном уровне разные пути активации системного воспалительного ответа. Исходя из этого, изучение влияния стандартной и специфической терапии у больных со стенокардией и сахарным диабетом 2 типа может дать обоснование индивидуализации терапии, направленной на снижение «остаточного» сердечно-сосудистого риска, связанного с системным воспалением.

Цель исследования – изучить изменения уровней новых биомаркеров воспаления Р-селектина и Галектина-3 у больных со стабильной стенокардией в зависимости от проводимой терапии в соответствии со стандартами.

Матеріали і методи дослідження. В дослідження було включено 89 больних, із них 27 жінок і 62 чоловіки в віці від 38 до 89 років (середній вік $63,2 \pm 11,8$ років), у яких була верифікована стабільна стенокардія на основі клінічних проявів, даних нагрудних проб і коронароангіографії в відповідності з Рекомендаціями Європейського товариства кардіологів 2013 року [1], із них у 55 больних був встановлений діагноз супутнього цукрового діабету 2 типу в відповідності з критеріями Американської Діабетологічної Асоціації [8] і у 34 больних цукровий діабет був виключений. Всім больним проводилася стандартна терапія в відповідності з указаними рекомендаціями, крім випадків протипоказань і непереносимості.

Проведені дослідження повністю відповідають законодавству України і відповідають принципам Хельсінкської декларації прав людини, Конвенції Союзу Європи стосовно прав людини і біомедицини (підтверджено рішенням комісії по біоетиці, протокол № 3, 2006 г.). Со всіма учасниками дослідження було підписано "Інформовану згоду" на проведення дослідження.

Включеним в дослідження больним проводилося крім стандартних методів дослідження визначення рівнів нових біомаркерів запалення Р-селектину, Галектина-3 і референтного маркера системного запалення - високочувствительного СРБ (hs-СРБ). Для кількісного визначення Р-селектину був використаний набір реагентів «Human sP-selectin Platinum ELISA». Мінімальна визначувана концентрація Р-селектину становила 0,2 нг/мл. З метою кількісного визначення людського Галектина-3 був використаний набір «Чоловічий Галектин-3 Elisa». Сироватка і плазма (EDTA) крові зберігалися при температурі 2-8°C. Мінімальна визначувана концентрація Галектина-3 становила 0,12 нг/мл. Для кількісного визначення hs-СРБ був використаний набір реагентів «СРБ-ИФА-Бест (високочувствительний)». Визначувана концентрація СРБ становила 0,1-10 мг/л. Специфічність аналізу забезпечувалася використанням моноклональних антитіл, що мають високу специфічність до СРБ. Аналіз впливу терапії проводився однократно по факту прийому больним препаратів в період як мінімум 3 місяців дослідження.

Результати дослідження. В цілому, в групі досліджуваних больних з верифікованою стабільною стенокардією середній рівень Галектина-3 в плазмі становив $12,2 \pm 5,5$ нг/мл, Р-селектин $90,0 \pm 46,5$ нг/мл і hs-СРБ $6,2 \pm 4,2$ мг/л. При

кореляційному аналізі не було виявлено взаємозв'язку між плазменними рівнями Р-селектину і hs-СРБ у досліджуваних больних ($r = -0.131$, $p = 0.284$). Слабка негативна кореляція між показателями не досягла достовірності. Також не було виявлено взаємозв'язку між плазменними рівнями Галектина-3 і hs-СРБ у больних з ішемічною хворобою серця $r = 0.011$, $p = 0.928$, що підтвердив лінійний регресійний аналіз. Проведений аналіз взаємозв'язку рівня Р-селектину і Галектина-3 в плазмі больних зі стабільною стенокардією показав наявність достовірної кореляції рівней аналізованих біомаркерів ($r = 0.257$, $p = 0.033$). Однак, при індивідуальному порівнянні рівней біомаркерів у больних, включених в дослідження, виявлено, що у ряду больних з рівнем Галектина-3 в плазмі нижче середнього в групі, відзначалися дуже високі рівні Р-селектину, перевищує 200,0 нг/мл, що може свідчити про активацію різних шляхів системної запальної реакції на індивідуальному рівні.

Були проаналізовані рівні біомаркерів запалення у больних з залежності від наявності в анамнезі перенесеного аорто-коронарного шунтування (АКШ) (табл. 1). АКШ було проведено 12 із 89 досліджуваних больних.

Таблиця 1 – Рівні біомаркерів запалення в плазмі больних з ІБС в залежності від проведеного шунтування коронарних артерій ($M \pm m$)

Проведення шунтування коронарних артерій	Біомаркери запалення		
	Р-селектин (нг/мл)	Галектин-3 (нг/мл)	hs-СРБ (мг/л)
Після шунтування	$127,9 \pm 23,5^*$	$12,8 \pm 4,2$	$7,6 \pm 3,2^*$
Без шунтування	$85,7 \pm 26,8$	$12,1 \pm 2,5$	$6,0 \pm 2,0$

Примітка: * – $p < 0.05$ достовірність відмінностей в порівнянні з групою больних ІБС, у яких не проводилося АКШ.

В групі больних ІБС, перенеслих АКШ, рівень Р-селектину був достовірно і значно вище порівняно з больними, які не перенесли АКШ. Також відзначалося достовірне і збільшення рівня hs-СРБ в групі больних ІБС, перенеслих АКШ порівняно з больними, які не перенесли АКШ. Рівні Галектина-3 в плазмі больних не відрізнялися в групах больних з залежності від перенесеного АКШ.

Проведений аналіз рівней біомаркерів запалення у больних ІБС в залежності від виду антитромбоцитарної терапії (табл. 2). На момент дослідження 7 больних не отримували антитромбоцитарних препаратів внаслідок високого ризику

кровотечений и наличия противопоказаний, 39 больных получали терапию аспирином в дозе 75 мг в сутки, 24 больных монотерапию клопидогрелем в дозе 75 мг в сутки и 19 больных получали двойную антитромбоцитарную терапию (ДАТ) аспирином 75 мг в сутки и клопидогрелем в дозе 75 мг в сутки.

Таблица 2 – Уровни биомаркеров воспаления в плазме больных с ИБС в зависимости от вида антитромбоцитарной терапии ($M \pm m$)

Антитромбоцитарная терапия	Биомаркеры воспаления		
	Р-селектин (нг/мл)	Галектин-3 (нг/мл)	hs-СРБ (мг/л)
Без антитромбоцитарных препаратов	97,2 $\pm$ 19,3	13,3 $\pm$ 2,7	6,1 $\pm$ 2,2
Аспирин 75 мг/с	81,5 $\pm$ 29,1	10,7 $\pm$ 4,2	6,0 $\pm$ 2,4
Клопидогрель 75 мг/с	66,4 $\pm$ 25,6*	11,4 $\pm$ 1,9	6,9 $\pm$ 3,1
ДАТ	57,9 $\pm$ 28,1*†	9,92 $\pm$ 2,65	6,31 $\pm$ 2,2

Примечания: * – $p < 0.05$ достоверность различий в сравнении с группой больных ИБС которым не проводилось терапия антитромбоцитарными препаратами; † – $p < 0.05$ достоверность различий в сравнении с группой больных получавших терапию аспирином в дозе 75 мг/с.

В группе больных ИБС, получавших терапию аспирином в дозе 75 мг/с уровень Р-селектина не отличался достоверно по сравнению с больными, не получавшими терапию антитромбоцитарными препаратами. Отмечалось снижение уровня Галектина-3 у больных, получавших монотерапию аспирином, однако данная тенденция не достигла уровня достоверности.

У больных, получавших терапию клопидогрелем в дозе 75 мг/с, уровень Р-селектина был достоверно ниже по сравнению с больными, не получавшими терапию антитромбоцитарными препаратами, и с больными, получавшими монотерапию аспирином (66,4 $\pm$ 25,6 нг/мл, 97,2 $\pm$ 19,3 нг/мл и 81,5 $\pm$ 29,1 нг/мл соответственно, $p < 0.05$). В тоже время, уровень Галектина-3 у больных, получавших терапию клопидогрелем по сравнению с больными, не получавшими терапию антитромбоцитарными препаратами, или получавшими монотерапию аспирином не отличался достоверно.

У больных, получавших ДАТ уровень Р-селектина (57,9 $\pm$ 28,1 нг/мл) был достоверно ниже, чем у больных, не получавших антитромбоцитарные препараты и получавших монотерапию аспирином. Уровень Галектина-3 у больных получавших двойную антитромбоцитарную терапию не отличался достоверно от уровня в группе в целом и от уровня у больных, не получавших антитромбоцитарных препаратов.

В отличие от Р-селектина и Галектина-3, уровень hs-СРБ не зависел от приема антитромбоцитарных препаратов и был одинаков во всех группах больных.

Проведен также анализ уровней биомаркеров воспаления у больных ИБС в зависимости от проведения терапии антикоагулянтами (табл. 3). Терапию пероральными антикоагулянтами получали 19 больных с ИБС и 70 больных не получали терапию данной группой препаратов.

Таблица 3 – Уровни биомаркеров воспаления в плазме больных с ИБС в зависимости от проведения терапии антикоагулянтами ($M \pm m$)

Терапия антикоагулянтами	Биомаркеры воспаления		
	Р-селектин (нг/мл)	Галектин-3 (нг/мл)	hs-СРБ (мг/л)
Антикоагулянты	73,1 $\pm$ 21,1*	11,9 $\pm$ 3,8	6,5 $\pm$ 2,7
Без антикоагулянтов	95,6 $\pm$ 22,3	12,3 $\pm$ 2,3	6,0 $\pm$ 2,9

Примечание: * – $p < 0.05$ достоверность различий в сравнении с группой больных ИБС которым не проводилось терапия антикоагулянтами.

В группе больных ИБС, получавших терапию антикоагулянтами уровень Р-селектина был достоверно и значительно ниже по сравнению с больными, не получавшими терапию антикоагулянтами (73,1 $\pm$ 21,1 нг/мл и 95,6 $\pm$ 22,3 нг/мл соответственно, $p < 0.05$). При этом уровни Галектина-3 и hs-СРБ не отличались в группах больных, которым проводилась и не проводилась терапия антикоагулянтами.

Также проведен анализ уровней биомаркеров воспаления у больных ИБС в зависимости от приема блокаторов ренин-ангиотензиновой системы (РАС) (табл. 4). 14 больных не получали блокаторы РАС, 31 больной получал терапию ингибиторами АПФ и 44 больных терапию блокаторами рецепторов ангиотензина (БРА) II.

В группе больных ИБС, получавших терапию ИАПФ, также как и в группе больных, получавших БРА II уровень Р-селектина был незначительно и недостоверно выше по сравнению с больными, не

Таблица 4 – Уровни биомаркеров воспаления в плазме больных с ИБС в зависимости от приема блокаторов РАС ($M \pm m$)

Прием блокаторов РАС	Биомаркеры воспаления		
	Р-селектин (нг/мл)	Галектин-3 (нг/мл)	hs-СРБ (мг/л)
Без блокаторов РАС	87,3 $\pm$ 27,4	11,8 $\pm$ 4,0	8,0 $\pm$ 2,1
ИАПФ	96,8 $\pm$ 17,9	10,7 $\pm$ 2,3	6,3 $\pm$ 2,7*
БРА II	93,9 $\pm$ 27,5	12,5 $\pm$ 2,7	5,4 $\pm$ 3,3*

Примечание: * – $p < 0.05$ достоверность различий в сравнении с группой больных ИБС которым не проводилось терапия блокаторами РАС.

получавшими терапію блокаторами РАС. Уровні Галектина-3 також не отличались в групах больных, которым проводилась и не проводилась терапія блокаторами РАС, а для уровня в плазме hs-СРБ наблюдалась одинаковая закономерность: он был значительно и достоверно выше у больных, не получавших терапію блокаторами РАС по сравнению с больными получавшими терапію ингибиторами АПФ ($8,0 \pm 2,1$ мг/мл и $6,3 \pm 2,7$ мг/мл соответственно, $p < 0.05$). Аналогичная тенденция наблюдалась в группе больных, получавших терапію БРА II.

Обсуждение результатов. Таким образом, выявлена достоверная взаимосвязь между уровнями Галектина-3 и Р-селектина в плазме больных с ишемической болезнью сердца, при этом отсутствовала взаимосвязь обоих биомаркеров со стандартным биомаркером hs-СРБ, что создает предпосылки не только для получения с помощью новых биомаркеров дополнительной прогностической информации у больных с ИБС, а и для использования в терапии специфических ингибиторов различных цитокинов, хемокинов, молекул адгезии и др., что подтверждается рандомизированными исследованиями с применением инклакумаба [11] и канакиумаба [7].

Очевидно, что проведение такого вмешательства, как АКШ приводит к активации воспаления и тромбоза, связанных с повреждением коронарных артерий, что отражалось значительным увеличением уровня Р-селектина.

Полученные в нашем исследовании данные о различиях эффектов клопидогреля и аспирина подтверждаются опубликованным недавно исследованием у больных с периферическим атеросклерозом, показавшем эти различия в отношении ингибирования хемокинов и цитокинов, индуцирующих воспалительный ответ при атеросклерозе [4]. Однако следует учитывать экспериментальные данные, выявившие, что растворимый Р-селектин, изучавшийся в нашем исследовании, является только маркером тромбоцитарного компонента

воспалительного ответа, а активным медиатором выступает его димерная форма [3]. Галектин-3 отражает более универсальные механизмы воспаления, и связан, как с процессами повреждения, так и развитием фиброза у больных с хронической сердечной недостаточностью, ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом [9].

Хорошо известны механизмы влияния блокаторов РАС на биомаркеры воспаления, которое, по видимому, обусловлено основным механизмом их действия – снижением активности ангиотензина II, который вторично активизирует различные пути воспалительного ответа.

Выводы

1. Уровни Р-селектина и Галектина-3 у больных со стабильной стенокардией демонстрируют взаимосвязь между собой, однако значительно варьируют на индивидуальном уровне, при этом оба биомаркера воспаления не связаны с уровнем hs-СРБ, что создает предпосылки для персонализации терапевтических целей в отношении уменьшения системного воспалительного ответа.
2. У больных, перенесших шунтирование, отмечается значительная активация тромбоцитарного компонента воспалительного как ответ на повреждение коронарных артерий.
3. Терапия клопидогрелем приводит к снижению уровня Р-селектина, что отражает уменьшение активности тромбоцитарного компонента системного воспалительного ответа при атеросклерозе.
4. Применение блокаторов РАС также сопровождается уменьшением системного воспалительного ответа за счет снижения уровня ангиотензина или блокирования его эффектов на уровне рецепторов.

Перспективы дальнейших исследований.

Полученные в исследовании данные позволяют в перспективе персонализировать терапию больных с ишемической болезнью сердца, направленную на снижение «остаточного» сердечно-сосудистого риска, связанного с активацией различных механизмов системного воспалительного ответа.

References

1. ESC 2013 guidelines on the management of stable coronary artery disease. *European Heart Journal*. 2013; 34: 2949-3003. PMID: 23996286. DOI: 10.1093/eurheartj/eh296
2. Atlas Writing Group, Timmis A, Townsend N, Gale C, Grobbee R, Maniadakis N, Flather M, Wilkins E, et al. European Society of Cardiology: Cardiovascular Disease Statistics 2017. *Eur Heart J*. 2018 Feb 14;39 (7): 508-79. PMID: 29190377. doi: 10.1093/eurheartj/ehx628
3. Gross PL. Soluble P-selectin is the smoke, not the fire. *Blood*. 2017 Jul 13; 130 (2): 101-2. <https://doi.org/10.1182/blood-2017-05-786319>
4. Meyer A, Weithaeuser A, Steffens D, Bobbert P, Hassanein A, Ayral Y, Schultheiss HP, Rauch U. Inhibition of platelet function with clopidogrel is associated with a reduction of inflammation in patients with peripheral artery disease. *Cardiovasc Revasc Med*. 2016 Apr-May; 17 (3): 169-75. PMID: 27157293. DOI: 10.1016/j.carrev.2016.01.010

5. Ridker PM. From C-Reactive Protein to Interleukin-6 to Interleukin-1: Moving Upstream To Identify Novel Targets for Atheroprotection. *Circ Res.* 2016 Jan 8; 118 (1): 145-56. PMID: 26837745. PMCID: PMC4793711. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.115.306656
6. Ridker PM. How Common Is Residual Inflammatory Risk? *Circ Res.* 2017 Feb 17; 120 (4): 617-9. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.310527>
7. Ridker PM, Everett BM, Thuren T, MacFadyen JG, Chang WH, Ballantyne C, Fonseca F, Nicolau J, Koenig W, Anker SD, et al; CANTOS Trial Group. Antiinflammatory Therapy with Canakinumab for Atherosclerotic Disease. *N Engl J Med.* 2017 Sep 21; 377 (12): 1119-31. PMID: 28845751. DOI: 10.1056/NEJMoa1707914
8. Standards of Medical Care in Diabetes - 2017. Summary of Revisions: *Diabetes Care.* 2017 Jan; 40 (Supplement 1): S4-S5. <https://doi.org/10.2337/dc17-S003>
9. Suthahar N, Meijers WC, Silljé HHW, Ho JE, Liu FT, de Boer RA. Galectin-3 Activation and Inhibition in Heart Failure and Cardiovascular Disease: An Update. *Theranostics.* 2018 Jan 1; 8 (3): 593-609. PMID: 29344292. PMCID: PMC5771079. DOI: 10.7150/thno.22196
10. Swirski FK, Nahrendorf M. Leukocyte behavior in atherosclerosis, myocardial infarction, and heart failure. *Science.* 2013 Jan 11; 339 (6116): 161-6. PMID: 23307733. PMCID: PMC3891792. DOI: 10.1126/science.1230719
11. Tardif JC, Tanguay JF, Wright SR, Duchatelle V, Petroni T, Grégoire JC, Ibrahim R, Heinonen TM, et al. Effects of the P-selectin antagonist inclacumab on myocardial damage after percutaneous coronary intervention for non-ST-segment elevation myocardial infarction: results of the SELECT-ACS trial. *J Am Coll Cardiol.* 2013 May 21; 61 (20): 2048-55. PMID: 23500230. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.03.003

УДК 616.12-005.4-092-76

ВПЛИВ ТЕРАПІЇ НА РІВНІ БІОМАРКЕРІВ ЗАПАЛЕННЯ Р-СЕЛЕКТИНУ І ГАЛЕКТИНУ-3 У ХВОРИХ СТАБІЛЬНОЮ СТЕНОКАРДІЄЮ В ПОЄДНАННІ З ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ

Хвусюк М. О., Більченко О. В., Руденко Т. А.

Резюме. Вивчення впливу стандартної і специфічної терапії у хворих на стенокардію і цукровий діабет 2 типу може дати обґрунтування індивідуалізації терапії, спрямованої на зниження «залишкового» серцево-судинного ризику, пов'язаного з системним запаленням.

Метою дослідження було вивчити зміни рівнів нових біомаркерів запалення Р-селектину і Галектіна-3 у хворих зі стабільною стенокардією в залежності від проведеної терапії.

Матеріали та методи. Обстежено 89 хворих на стенокардію з наявністю або відсутністю на цукровий діабет 2 типу. Всім хворим проводилося визначення рівнів Р-селектину, Галектіна-3 і hs-СРБ.

Результати. Рівні Р-селектину і Галектіна-3 у хворих зі стабільною стенокардією демонструють взаємозв'язок між собою, проте значно варіюють на індивідуальному рівні, що створює передумови для персоналізації терапевтичних цілей щодо зменшення системної запальної відповіді. У хворих після аортокоронарного шунтування рівень Р-селектину значно вище ($127,9 \pm 23,5$; $p < 0.05$). При застосуванні клопідогрелю рівень Р-селектину знижується достовірно ($66,4 \pm 25,6$; $p < 0.05$).

Висновки. Терапія клопідогрелем, на відміну від аспірину, призводить до зниження рівня Р-селектину, що відображає зменшення активності тромбоцитарного компонента системної запальної відповіді при атеросклерозі. Застосування блокаторів ренін-ангіотензинової системи також супроводжується зменшенням системної запальної відповіді.

Ключові слова: стенокардія, системне запалення, біомаркери, Р-селектин, Галектін-3, клопідогрель.

UDC 616.12-005.4-092-76

Therapy Effect on the Levels of Inflammation Biomarkers P-Selectin and Galectin-3 in Patients with Stable Angina Pectoris and Type 2 Diabetes Mellitus

Khvysiuk M. A., Bilchenko A. V., Rudenko T. A.

Abstract. The study of standard and specific therapy effects on patients with angina and type 2 diabetes can provide a rationale for the individualization of therapy aimed at reducing the "residual" cardiovascular risk associated with systemic inflammation.

The purpose of the study was to analyze changes in the levels of new biomarkers of P-Selectin and Galectin-3 inflammation in patients with stable angina depending on the therapy.

Materials and methods. 89 patients with angina and with or without type 2 diabetes mellitus were examined. The levels of P-selectin, Galectin-3 and hs-CRP were assessed in all patients.

Results and discussion. The level of plasma Galectin-3 was 12.2 ± 5.5 ng/ml, P-Selectin 90.0 ± 46.5 ng/ml and hs-CRP 6.2 ± 4.2 mg/l in the group of examined patients with verified stable angina. No correlation was found

between the plasma levels of P-Selectin and hs-CRP in the examined patients ($r = -0.131$, $p = 0.284$). The levels of P-Selectin and Galectin-3 in patients with stable angina were interrelated, but vary significantly at the individual level, which created the prerequisites for personalization of therapeutic goals for reducing the systemic inflammatory response. In patients with CABG, the level of P-Selectin was significantly higher (127.9 ± 23.5 , $p < 0.05$). In the group of patients with IHD who received aspirin therapy at a dose of 75 mg/s, the level of P-Selectin did not differ significantly compared to patients who did not receive antiplatelet therapy. There was a decrease in the level of Galectin-3 in patients who received aspirin monotherapy, but this trend did not reach the level of reliability.

In patients treated with clopidogrel at a dose of 75 mg, the P-Selectin level was significantly lower in comparison with patients who did not receive antiplatelet drugs and patients receiving monotherapy with aspirin (66.4 ± 25.6 ng/ml, 97.2 ± 19.3 ng/ml and 81.5 ± 29.1 ng/ml, respectively, $p < 0.05$). In patients who received DAT, the level of P-Selectin (57.9 ± 28.1 ng/ml) was significantly lower than in patients who did not receive antiplatelet drugs and received aspirin monotherapy. In the group of patients with angina who received anticoagulant therapy, the P-Selectin level was significantly lower than in patients who did not receive anticoagulant therapy (73.1 ± 21.1 ng/ml and 95.6 ± 22.3 ng/ml, respectively, $p < 0.05$).

Conclusions. Clopidogrel therapy, in contrast to aspirin, leads to a decrease in the level of P-Selectin, which reflects a decrease in the activity of the platelet component of the systemic inflammatory response in atherosclerosis. The use of RAS blockers is also accompanied by a decrease in the systemic inflammatory response.

Keywords: angina pectoris, systemic inflammation, biomarkers, P-Selectin, Galectin-3, clopidogrel.

Стаття надійшла 14.02.2018 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs03.03.119

УДК 616.36 - 003.826 - 06:616.12 - 008.331.1] - 085.24

Хухліна О. С., Мандрик О. Є., Антонів А. А.,
Кузьмінська О. Б., Коцюбійчук З. Я.

ОСОБЛИВОСТІ КОРЕКЦІЇ ЛІПІДНОГО СПЕКТРУ КРОВІ ПРИ НЕАЛКОГОЛЬНОМУ СТЕАТОГЕПАТИТІ ЗА КОМОРБІДНОСТІ З ГІПЕРТОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ II СТАДІЇ

ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет», Чернівці, Україна

quovadis@email.ua

Мета дослідження полягала у перевірці ймовірного впливу комплексу засобів гепадифу, езетролу та фозиноприлу на стан ліпідного спектру крові, та ступінь інсулінорезистентності за коморбідного перебігу неалкогольного стеатогепатиту, гіпертонічної хвороби II стадії. В дослідження включено 60 хворих на неалкогольний стеатогепатит м'якої та помірної активності із коморбідним перебігом гіпертонічної хвороби II стадії та ожирінням I ступеня. Для визначення ефективності лікування було сформовано 2 групи пацієнтів. Контрольна група (30 осіб) отримувала гіпокалорійну дієту, метформін, ессенціалє, аторвастатин (аторкор), еналаприлу малеат упродовж 30 днів. Основна група (30 осіб) отримувала гіпокалорійну дієту, метформін, гепадиф, езетрол, фозиноприл упродовж 30 днів. Дослідження показало, що комплексна терапія із застосуванням препаратів гепадиф, езетрол та фозиноприл є ефективною у лікуванні неалкогольного стеатогепатиту на фоні гіпертонічної хвороби II стадії та метаболічного синдрому щодо корекції основних клінічних та біохімічних синдромів основного та супровідного захворювань, ліпідного спектру крові з усуненням гіпер- та дисліпідемії, зниженням індексу атерогенності, потенціює гіпоглікемізуючі ефекти метформіну, справляє протіоксидантні та мембраностабілізуючі ефекти.

Ключові слова: неалкогольний стеатогепатит, гіпертонічна хвороба, ожиріння, ліпідний спектр крові, інсулінорезистентність.

Зв'язок з науковими планами, роботами, темами. Дана робота є фрагментом НДР «Патогенетичні механізми взаємообтяження та клінічні особливості перебігу неалкогольної жирової хвороби печінки та хронічної хвороби нирок, обґрунтування диференційованого лікування», № державної реєстрації 0111U006303.

Вступ. Відповідно до сучасних уявлень, неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) пози-

ціонується як незалежний фактор ризику розвитку і прогресування серцево-судинних захворювань (ССЗ) [1, 4, 9, 10]. Найважливішим фактором такого ризику служить атерогенна дисліпідемія, яку виявляють у 20-80% пацієнтів з НАЖХП. У ряді робіт показано зв'язок НАЖХП з артеріальною гіпертензією (АГ). Встановлено також, що ССЗ є головною причиною смерті пацієнтів з НАЖХП [10, 11, 13, 14].

У пацієнтів з хронічними формами ішемічної хвороби серця, атеросклерозом різних судинних басейнів, а, особливо, у хворих на гіпертонічну хворобу (ГХ) другої та третьої стадії неухильно зростає частота розвитку та спектр проявів НАЖХП, який сягає від стеатозу, стеатогепатиту різної етіології до фіброзу та цирозу печінки [1, 9, 10, 13, 14]. Водночас, дуже важливою проблемою в Україні та світі сьогодні є гіпертонічна хвороба, захворюваність на яку невпинно зростає [9, 13, 14]. Це найбільш поширена патологія серцево-судинної системи, яка в 50-75% випадках поєднується із надлишковою масою тіла або ожирінням [4, 10, 13, 14].

Розвиток неалкогольного стеатогепатиту у хворих на ГХ на тлі ожиріння може бути зумовлений низкою встановлених чинників (периферична інсулінорезистентність (ІР), порушення толерантності до глюкози, гіперліпідемія, дисліпідемія, накопичення продуктів анаеробного гліколізу, ендотоксикоз [1, 2, 9, 14], гепатотоксичність гіполіпідемічних засобів (статинів, фібрів) [5, 6, 15] та фармакологічних засобів, що використовуються для зниження маси тіла, вживання β-адреноблокаторів та тіазидних діуретиків (викликають несприятливі метаболічні ефекти: сприяють підвищенню вмісту в крові холестеролу ліпопротеїнів низької густини та триацилгліцеролів, збільшенню маси тіла та розвитку НАЖХП тощо)) та низкою ще не встановлених факторів, вивчення яких наразі є дуже актуальним [9, 10, 13].

До загальних патогенетичних механізмів розвитку АГ і НАЖХП відноситься ІР [9, 10]. У численних дослідженнях показано, що ІР і компенсаторна

гіперінсулінемія – ключові фактори формування метаболічного синдрому (МС) [9, 13, 14]. Вони ж визнані провідними механізмами в патогенезі НАЖХП. Гіперінсулінемія, в свою чергу, стимулює вироблення факторів росту (тромбоцитарний, інсуліноподібний, фактор росту фібробластів), що веде до проліферації гладком'язових клітин і фібробластів і в результаті – до вазоконстрикції і підвищення артеріального тиску [2, 9, 13]. В таких умовах активується синтез ендотеліну, інгібітора тканинного активатора плазміногену-1, в процес включаються симпатoadреналова і ренін-ангіотензин-альдостеронова системи (РААС), підвищується реабсорбція натрію в проксимальних і дистальних канальцях нефрона, що створює передумови для формування АГ [2, 7, 11, 12]. У зв'язку з цим стає очевидною необхідність патогенетичної терапії пацієнтів з АГ в поєднанні НАЖХП за допомогою інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту (ІАПФ), які блокують ефекти альдостерону [2, 7, 10].

Результати останніх досліджень свідчать про позитивний вплив інгібіторів АПФ на стан печінкової паренхіми [7, 9, 10]. Показано, що у хворих, які отримували інгібітори АПФ, виявлена менша ступінь фіброзу при гістологічному дослідженні печінки і більш низький рівень трансаміназ в плазмі крові. Ці відмінності можуть бути пов'язані з впливом інгібіторів АПФ на РААС і з ефектами ангіотензину II. Саме локальна РААС бере участь в регуляції фіброгенезу в печінці, а також у формування портальної гіпертензії [2, 7, 9].

Водночас, ефективність призначення ІАПФ дуже залежить від стану процесів їх метаболізму у печінці та шляхів виведення їх з організму [7]. Зниження функціонального стану печінки внаслідок фонові НАЖХП істотно змінює фармакокінетику та фармакодинаміку ІАПФ, особливо тих, які надходять у організм у вигляді проліків, метаболізуються у гепатоцитах і здійснюють ефект лише за умови утворення в печінці активної діючої речовини [7, 9, 12]. Таким чином, наявність коморбідного перебігу гіпертонічної хвороби із хронічним стеатогепатитом у осіб з надмірною масою тіла та ожирінням створює низку проблем, вирішення яких є актуальним і потребує проведення глибоких досліджень у цьому напрямку.

Метою дослідження було дослідити ймовірний вплив комплексу засобів гепадифу, езетролу та фозиноприлу на стан ліпідного спектру крові, та ступінь інсулінорезистентності за коморбідного перебігу неалкогольного стеатогепатиту (НАСГ), ГХ II стадії.

Матеріал та методи дослідження. Обстежено 60 хворих на НАСГ м'якої та помірної активності із коморбідним перебігом ГХ II стадії та ожирінням I

ступеня. Для визначення ефективності лікування було сформовано 2 групи пацієнтів, які були рандомізовані віком, статтю, ступенем ожиріння, та активністю цитолітичного синдрому. Контрольна група (К) (30 осіб) отримувала гіпокалорійну дієту, метформін по 500 мг 2 рази на день для усунення проявів метаболічного синдрому (МС), ессенціале Н у якості гепатопротекторного та гіполіпідемічного препарату (по 1 капсулі 3 рази в день), аторвастатин (аторкор) по 10 мг 1 раз на день – у якості гіполіпідемічного середника та еналаприлу малеат по 10 мг на добу під контролем АТ упродовж 30 днів. Основна група (О) (30 осіб) отримувала гіпокалорійну дієту, метформін по 500 мг 2 рази на день для усунення проявів МС, гепадиф (Г) в якості гепатопротекторного препарату (по 1 капсулі 3 рази в день), езетрол (Е) по 10 мг 1 раз на день – у якості гіполіпідемічного середника та фозиноприл (Ф) по 10 мг на добу для контролю АТ упродовж 30 днів. Протягом дослідження випадків побічної дії ліків не було встановлено.

Ліпідний спектр крові вивчали за вмістом загальних ліпідів (ЗЛ), загального ХС, триацилгліцеролів (ТГ), ХС ліпопротеїнів низької (ЛПНГ) та високої густини (ЛПВГ) («Даниш Ltd», Львів), також обчислювали індекс атерогенності (ІА) за формулою: $IA = \frac{\text{загальний ХС}}{\text{ЛПВГ}}$. Ступінь компенсації вуглеводного обміну встановлювали за рівнем глікемії натще та через 2 години після навантаженням глюкозою (глюкозотолерантний тест) глюкозо-оксидазним методом, вмістом у крові інсуліну натще (DRG System) – методом імуноферментного аналізу (ІФА), вмістом у крові глікозильованого гемоглобіну (HbA1c) за допомогою стандартних наборів реактивів («Даниш Ltd», Львів) за методом В. А. Королева. Ступінь інсулінорезистентності (ІР) встановлювали за величиною індексу маси тіла (ІМТ): $masa\ тіла\ (кг) / зріст^2\ (м)$; індексом НОМА-ІР (D.R. Matthews et al.), який обчислювали із використанням програми HOMA Calculator Version 2.2 Diabetes Trials Unit University of Oxford (Велика Британія). Статистичний аналіз проводили з використанням параметричних і непараметричних критеріїв (Стьюдента, Пірсона) на PC AMD Athlon 64 за допомогою комп'ютерних програм Statistica 5.1 (StatSoft, Inc., США) та SPSS 10.0.5. Standart Version.

Дослідження виконані з дотриманням основних положень «Правил етичних принципів проведення наукових медичних досліджень за участю людини», затверджених Гельсінською декларацією (1964-2013 pp.), ICH GCP (1996 p.), Директиви ЄЕС № 609 (від 24.11.1986 p.), наказів МОЗ України № 690 від 23.09.2009 p., № 944 від 14.12.2009 p., № 616 від 03.08.2012 p. Кожен пацієнт підписував інформовану згоду на участь у дослідженні.

Результати дослідження та їх обговорення.

Згідно з отриманими результатами, у хворих К групи на 7-й день лікування рівень глікемії натще знизився на 13,7% ($p<0,05$), у той час як у хворих О групи вміст глюкози у крові нормалізувався, що вказує на більш істотний рівень зниження – 25,2% ($p<0,05$), із наявністю вірогідної міжгрупової різниці ($p<0,05$). На 15-й день лікування надщечерцева глікемія у хворих К групи знизилась на 25,9%, у хворих О групи – на 36,5% ($p<0,05$). Вміст глюкози через 2 год після навантаження глюкозою у хворих К групи на 15-й день лікування знизився на 7,3%, О групі – на 20,9% ($p<0,05$). Після лікування рівень базальної та постпрандіальної глікемії у хворих усіх груп нормалізувався. Вміст у крові глікозильованого гемоглобіну (HbA1c) на 15-й день лікування вірогідно знизився лише в О групі порівняння (на 24,7% ($p<0,05$)), а у К групі показник лише мав тенденцію до зниження ($p>0,05$). Вірогідне зниження вмісту HbA1c у хворих К групи ми спостерігали лише на 30-й день лікування, причому його показники залишалися вірогідно вищими від динамічних показників у хворих О групи ($p<0,05$). Вміст у крові інсуліну натще після лікування вірогідно знизився в усіх групах спостереження, однак фактична нормалізація показника була зареєстрована після лікування лише у хворих О групи. На доказ даного твердження свідчать динаміка змін індексу IP – НОМА IR, який у хворих на НАСГ основної групи нормалізувався на 30-й день лікування ($p<0,05$) (табл.), а у хворих К групи – хоч і знизився на 29,1% ($p<0,05$), але нормативних показників не

досяг. Таким чином, 30-денний курс лікування Г у комбінації з метформіном та Е довів спроможність досягнення стабільної нормалізації показників вуглеводного обміну, оскільки Г разом із метформіном сприяє швидкій компенсації вуглеводного обміну при порушеній толерантності до вуглеводів, ресенсибілізації інсулінових рецепторів та усуненню синдрому IP. Це відбулося, на нашу думку, завдяки також відомим дезінтоксикаційним та мембранопротекторним ефектам Г [3, 8].

Аналізуючи показники ліпідного обміну (табл.) у динаміці лікування обстежених хворих, слід вказати на потужні метаболічні властивості Г, а також Е у відношенні корекції ліпідного дисбалансу у хворих НАСГ із ГХ та ожирінням. Незважаючи на те, що у К групі лікувальний комплекс включав потужний ліпотропний препарат – есенціалє Н та аторвастатин, динамічні показники вмісту ліпідів крові у цих групах були вірогідно вищими від показників після лікування у хворих О групи ($p<0,05$). Зокрема, вміст ХС на 15-й день лікування у К групі знизився на 6,0% ($p>0,05$), у О групі – на 19,1%, на 30-й день лікування у К групі – на 11,5% ($p<0,05$), О – на 28,5% ($p<0,05$) (табл.). Слід також зазначити, що вміст у крові ХС після лікування у хворих О групи не лише нормалізувався на 30-й день лікування, але й був дещо нижчим від показників у контролі ($p>0,05$). Важливим, на нашу думку, аспектом фармакологічних властивостей Е є його вірогідний вплив на корекцію вмісту ТГ у крові, які по суті складають патогенетичну основу стеатозу печінки за умов ожиріння. Таким чином, комплексне засто-

Таблиця – Біохімічні показники ліпідного спектру крові, глікемії та вмісту в крові продуктів пероксидного окиснення ліпідів у хворих на неалкогольний стеатогепатит та ГХ II стадії у динаміці лікування есенціалє Н, аторвастатином та еналаприлом (група К) та гепадифом, езетролом та фозиноприлом (група О), ($M\pm m$)

Показники	ПЗО, n=30	Групи	До лікування	Через 15 днів	Через 30 днів
Заг. ХС, ммоль/л	4,72±0,101	К	6,83±0,143 *	6,32±0,129 */#	6,02±0,115 */**/#
		О	6,85±0,138 *	5,5±0,102 */**	4,9±0,091 **
ТГ, ммоль/л	1,97±0,033	К	2,87±0,104 *	2,65±0,105 *//#	2,45±0,126 *//#
		О	2,90±0,103 *	2,23±0,087 */**	2,01±0,025 **
ЛПНГ, ммоль/л	2,59±0,028	К	4,58±0,033 *	4,05±0,022 */**/#	3,48±0,045 */**/#
		О	4,54±0,029 *	3,41±0,018 */**	2,83±0,015 */**
Глюкоза ч-з 2 год.	7,51±0,531	К	10,77±0,484 *	9,92±0,345 */**/#	8,85±0,479 */**/#
		О	10,75±0,493 *	8,46±0,319 */**	7,69±0,242 **
НОМА IR	1,30±0,296	К	4,32±0,148 *	3,28±0,157 */**/#	3,05±0,171 */**/#
		О	4,30±0,152 *	2,24±0,045 */**	1,58±0,028 **
МА ер., мкмоль/л	9,09±0,138	К	14,82±0,341 *	12,53±0,331 */**/#	11,79±0,318 */**/#
		О	14,75±0,339 *	10,13±0,255 */**	9,16±0,127 **
ГВ	0,93±0,013	К	0,54±0,002 *	0,58±0,003 */**/#	0,63±0,005 */**/#
		О	0,53±0,004 *	0,72±0,002 */**	0,90±0,002 **

Примітки: * – різниця вірогідна у порівнянні з показником у практично здорових осіб ($p<0,05$); ** – різниця вірогідна у порівнянні з показником до лікування ($p<0,05$); групи О ($p<0,05$).

сування Е, який можна віднести до класу засобів потужної ліпідкоригувальної, гіполіпідемічної дії [7, 15], із Г призвело до оптимізації ліпідного спектру вже через 30 днів лікування. Доказом цього твердження є вірогідне зниження вмісту в крові на 15-й день лікування ЛПНГ у 1,6 раза у хворих О групи та вмісту ТГ – у 1,5 раза ($p < 0,05$) (табл.). На противагу цим даним, у К групі зміни вмісту в крові ТГ були невірогідними, хоч і мали тенденцію до зниження ($p > 0,05$) на 30-й день лікування вмісту у крові ЛПНГ у К групі знизився на 24,1% ($p < 0,05$) із наявністю вірогідної різниці ($p < 0,05$). Аналогічно змінювався ІА, який у хворих О групи вірогідно знижувався і після лікування, а також при обстеженні через 1 міс. після лікування стабільно досяг нормативних значень. У К групі ІА також знижувався під впливом лікування, однак норми не досяг, а через 1 міс. після лікування повернувся до вихідних показників.

Ультрасонографічне дослідження печінки після лікування хворих на НАСГ О групи виявило вірогідне зниження ступеня гепатомегалії (вертикальний розмір правої частки печінки $151 \pm 2,3$ мм проти $167,3 \pm 3,2$ мм до лікування), у той час, як через 1 міс. після лікування даний параметр вже становив $142 \pm 2,1$ мм (17,0% ($p < 0,05$)), трансформацію середньозернистої структури паренхіми у дрібнозернисту та більш однорідну, а також істотне зниження ступеня стеатозу печінки (зменшення відсотка дорзального згасання ехосигналу). Отже, Е володіє ліпідкоригувальними, гіполіпідемічними властивостями. Застосування Е у комбінації з Г у лікуванні хворих на НАСГ із ожирінням та ГХ сприяє нормалізації ліпідного обміну, відновленню нормального ліпідного спектру крові, зменшенню ступеня стеатозу печінки та профілактиці атеросклеротичного ураження судин.

При застосуванні терапії, що включала метформін, Е та Г, у хворих на НАСГ нами встановлено суттєве зниження інтенсивності ПОЛ (табл.). Наслідком реалізації протиокисдантної дії Г [3, 8] та потенціювання цієї дії за допомогою Е є більш значне вірогідне зменшення показників вмісту проміжних та кінцевих продуктів ПОЛ у сироватці крові хворих О групи уже на 15-й день лікування ($p < 0,05$) у порівнянні із аналогічними показниками у К, де

зміни були невірогідні ($p > 0,05$). Так, вміст МА в еритроцитах хворих О групи після лікування зменшився у порівнянні із показником до лікування на 31,1% ($p < 0,05$) проти 15,3% ($p < 0,05$) у К групі (табл.) із наявністю вірогідної міжгрупової різниці ($p < 0,05$). Однак більш істотний вплив Е з Г на процеси ПОЛ спостерігався при аналізі вмісту МА через 1 міс. лікування, тобто вірогідно вищий ступінь зниження вмісту МА у крові у О групах: К групі – на 20,3%, О групі – на 37,7% ($p < 0,05$). Аналогічним чином змінювалися показники вмісту ІПЗ, ДК, КСТ у крові хворих на НАСГ. Необхідно також зазначити, що у хворих на НАСГ О групи показники вмісту МА після лікування нормалізувалися ($p > 0,05$).

Інтенсивність впливу комплексної терапії з включенням Г на стан системи ПОЗ виявив наступні результати (табл.). У хворих на НАСГ О групи після лікування спостерігалось більш значне вірогідне зростання вмісту ГВ у еритроцитах (в 1,7 раза ($p < 0,05$)) у порівнянні із К групою – на 16,7% ($p < 0,05$). Отже, Г є потужним протиокисдантом та мембранастабілізатором, який нормалізує окисдантно-протиокисдантний баланс, відновлює здатність печінки та еритроцитів протистояти вільнорадикальним впливам за умов метаболічного синдрому.

Висновок. Комплексна терапія із застосуванням препаратів гепадиф, езетрол та фозиноприл є ефективною у лікуванні неалкогольного стеатогепатиту на фоні гіпертонічної хвороби II стадії та метаболічного синдрому щодо корекції основних клінічних та біохімічних синдромів основного та супровідного захворювань, ліпідного спектру крові з усуненням гіпер- та дисліпідемії, зниженням індексу атерогенності, потенціює гіпоглікемізуючі ефекти метформіну із швидкою нормалізацією рівня постпрандіальної глюкози та індексів інсулінорезистентності, справляє протиокисдантні та мембранастабілізуючі ефекти.

Перспективою подальших наукових досліджень у цьому напрямку є розробка методу ранньої діагностики фіброзування печінки за біохімічними маркерами фіброзоутворення при неалкогольному стеатогепатиті та супровідної гіпертонічної хвороби II стадії.

References

1. Babak O.Ya., Kolesnikova E.V., Syitnik K.A. Profilakticheskie meropriyatiya pri nealkogolnoy zhirovoy bolezni pecheni: suschestvuet li sposob snizit risk razvitiya zabolevaniya? [Preventive measures for non-alcoholic fatty liver disease: is there a way to reduce the risk of the disease?]. *Suchasna gastroenterol.* 2013; 3 (71): 103-9. [Russian]
2. Bueverov AO, Bogomolov PO. Nealkogol'naya zhirovaya bolezni' pecheni: obosnovanie patogeneticheskoy terapii [Non-alcoholic fatty liver disease: rationale for pathogenetic therapy]. *Klinicheskie perspektivy v gastroenterologii, gepatologii.* 2009; 1: 3-9. [Russian]
3. Chekman NV, Kharchenko HA, Anokhina GA. Kliniko-farmakologichni vlastyivosti ta osoblyvosti zastosuvannya kombinovanoho hepatoprotekturnoho preparatu "Hepadyf" yak preparatu terapii suprovodu pry pryioimi statyniv [Clinical and

- pharmacological properties and peculiarities of the use of the combined hepatoprotective drug "Hepadif" as a preparation of maintenance therapy in the administration of statins]. *Suchasna gastroenterol.* 2010; 4: 77-81. [Ukrainian]
4. 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
 5. Drapkina OM, Kostyukevich MV. Metabolicheskiy sindrom: problema gepatotoksichnosti pri lechenii statinami. Ateroskleroz i dislipidemii. [Metabolic syndrome: the problem of hepatotoxicity in the treatment by statins]. *Ateroskleroz i dislipidemii.* 2013; 3 (10): 45–51. [Russian].
 6. Ekstedt M, Franzén LE, Mathiesen UL. Statins in non-alcoholic fatty liver disease and chronically elevated liver enzymes: a histopathological follow-up study. *J Hepatol.* 2007; 47 (1): 135-41. PMID: 17400325. DOI: 10.1016/j.jhep.2007.02.013
 7. Georgescu EF. Angiotensin receptor blockers in the treatment of NASH/NAFLD: could they be a first-class option? *Adv Ther.* 2008; 25 (11): 1141-74.
 8. Gubergits NB, Golub EYu. Effektivnost' gepadifa v lechenii nealkogol'nogo steatogepatita, razvivshegosya vsledstvie abdominal'nogo ishemicheskogo sindroma [The efficiency of hepadif in the treatment of non-alcoholic steatohepatitis, which developed as a result of abdominal ischemic syndrome]. *Klin ta eksperiment patologiya.* 2008; 7 (3): 142-6. [Russian]
 9. Khukhlina OS, Mandryk Ole. *Nealkoholnyi steatohepatyt ta hipertonična khvoroba: osoblyvosti komorbidnoho perebihu, optymizovani pidkhody do likuvannia: Monohraffia* [Non-alcoholic steatohepatitis and hypertension: features of the comorbid course, optimized approaches to treatment: Monograph] Chernivtsi, Ukraine, 2014. 204 p.
 10. Kolesnikova EV. Nealkogol'naya zhirovaya bolezn' pecheni i arterial'naya gipertenziya: chego my dostigli v ponimani problem [Non-alcoholic fatty liver disease and arterial hypertension: what have we achieved in understanding the problem]. *Ukrainskyi medychnyi chasopys.* 2014; 3 (101): 61-6. [Russian]
 11. Kowdley KV. Advances in the diagnosis and treatment of nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterol. Hepatol. (NY).* 2014; 10 (3): 184-6. PMID: PMC4014051
 12. Lam B, Younossi ZM. Treatment options for nonalcoholic fatty liver disease. *Therap Adv Gastroenterol.* 2010; 3 (2): 121-37. PMID: 21180596. PMID: PMC3002571. DOI: 10.1177/1756283X09359964
 13. Latea L, Negrea S, Bolboaca S. Primary non-alcoholic fatty liver disease in hypertensive patients. *Australas Med J.* 2013; 6 (6): 325-30. DOI: 10.4066/AMJ.2013.1648
 14. Musso G, Cassader M, Rosina F, Gambino R. Impact of current treatments on liver disease, glucose metabolism and cardiovascular risk in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): a systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Diabetologia.* 2012; 55 (4): 885-904. PMID: 22278337. DOI: 10.1007/s00125-011-2446-4
 15. Sokolova NA. *Issledovanie antiaterogennoy effektivnosti statinovi kombinatsii statina c inhibitorom adsorbtsii kholesterina ezetimibom u bol'nykh s karotidnym aterosklerozom* [The study of the antiatherogenic effectiveness of statins and the combination of statin with an inhibitor of cholesterol adsorption with ezetimibe in patients with carotid atherosclerosis]: avtoref. dis. ... kand. med. nauk, Abstr. PhD. (Med.). Moskva; 2010. 28 s. [Russian]

УДК 616.36 - 003.826 - 06:616.12 - 008.331.1] - 085.24

ОСОБЕННОСТИ КОРРЕКЦИИ ЛИПИДНОГО СПЕКТРА КРОВИ ПРИ НЕАЛКОГОЛЬНОМ СТЕАТОГЕПАТИТЕ ПРИ КОМОРБИДНОСТИ С ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ II СТАДИИ

Хухлина О. С., Мандрик О. Е., Антониев А. А., Кузминская О. Б., Коцюбийчук З. Я.

Резюме. Цель исследования – проверить возможное воздействие комплекса средств гепадиф, эзетрол и фозиноприла на состояние липидного спектра крови и степень инсулинорезистентности при коморбидном течении неалкогольного стеатогепатита, гипертонической болезни II стадии. В исследование включено 60 больных неалкогольным стеатогепатитом мягкой и умеренной активности с коморбидным течением гипертонической болезни II стадии и ожирением I степени. Для определения эффективности лечения было сформировано 2 группы пациентов. Контрольная группа (30 человек) получала гипокалорийную диету, метформин, эссенциале, аторвастатин (Аторкор), эналаприла малеат в течение 30 дней. Основная группа (30 человек) получала гипокалорийную диету, метформин, гепадиф, эзетрол, фозиноприл в течение 30 дней. Исследование показало, что комплексная терапия с применением препаратов гепадиф, эзетрол и фозиноприл является эффективной в лечении неалкогольного стеатогепатита на фоне гипертонической болезни II стадии и метаболического синдрома по коррекции основных клинических и биохимических синдромов основного и сопутствующего заболеваний, липидного спектра крови с устранением гипер- и дислипидемии, снижением индекса атерогенности, потенцирует гипогликемизирующие эффекты метформина, производит антиоксидантные и мембраностабилизирующие эффекты.

Ключевые слова: неалкогольный стеатогепатит, гипертоническая болезнь, ожирение, липидный спектр крови, инсулинорезистентность.

UDC 616.36 - 003.826 - 06:616.12 - 008.331.1] - 085.24

Peculiarities of the Blood Lipid Spectrum Correction in Patients with Non-Alcoholic Steatohepatitis and Comorbid Hypertension of II Stage

Khukhlina O. S., Mandryk O. Ie., Antoniv A. A., Kuzminska O. B., Kotsiubiichuk Z. Ia.

Abstract. *The aim of the study was to investigate the possible effects of complex therapy, including Hepadif, Ezetrol and Fosinopril on the blood lipid profile, and the degree of insulin resistance in patients with comorbid course of NASH and hypertension of II stage.*

Materials and methods. *Sixty patients with NASH with comorbid hypertension of II stage and obesity of I type were included in the study. To determine the effectiveness of treatment, 2 groups of patients were formed. The control group (30 people) received a hypocaloric diet, Metformin, Essentiale, Atorvastatin (Atocor), Enalapril maleate for 30 days. The main group (30 people) received a hypocaloric diet, Metformin, Hepadif, Ezetrol, Fosinopril for 30 days.*

Results and discussion. *The blood lipid spectrum was studied by the content of total cholesterol, triacylglycerols, low-density lipoproteins and high density lipoproteins, and calculated the atherogenic index according to the formula. The state of carbohydrate metabolism was determined by the level of fasting glycemia and 2 hours after glucose loading (glucose tolerant test), the content of insulin in the blood was checked by the method of immunoassay analysis, the content of glycosylated hemoglobin in blood. The degree of insulin resistance was determined by the value of the body mass index: body weight (kg)/height(m²); index HOMA-IR.*

Conclusions. *The study showed that complex therapy consisting of Hepatif, Ezetrol and Fosinopril is effective in the treatment of non-alcoholic steatohepatitis in the background of hypertension of II stage and metabolic syndrome for the correction of the main clinical and biochemical syndromes of the main and concomitant diseases, the lipid spectrum of blood with the elimination of hyper- and dyslipidemia. It also decreases the atherogenic index, potentiates hypoglycemic effects of metformin, produces antioxidant and membrane-stabilizing effects.*

Keywords: non-alcoholic steatohepatitis, hypertonic disease, obesity, lipid blood spectrum, insulin resistance.

Стаття надійшла 21.02.2018 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs03.03.125

УДК 616.988:578.828.6]-084-085.281.8:614.446:353.1.001.12(477.43)

Касяндрук О. П.¹, Столярчук Л. В.¹,
Грицькова Т. В.¹, Масюк Л. А.²

АНТИРЕТРОВІРУСНА ТЕРАПІЯ В КОНТЕКСТІ ЕФЕКТИВНОСТІ РЕАЛІЗАЦІЇ ЗАХОДІВ ПРОТИДІЇ ВІЛ-ІНФЕКЦІЇ/СНІДУ В ХМЕЛЬНИЦЬКІЙ ОБЛАСТІ

¹Хмельницький обласний центр профілактики і боротьби зі СНІДом, Україна

²МБФ «Альянс громадського здоров'я», проект «МЕТІДА», Київ, Україна

hm.rcmio@gmail.com

З метою визначення стану надання послуг антиретровірусної терапії людям, які живуть з ВІЛ, проведена оцінка впроваджених у Хмельницькій області програм протидії ВІЛ-інфекції/СНІДу. Мета роботи – оцінити результативність впровадження послуг антиретровірусної терапії у Хмельницькій області. Існуючі програми, які реалізують заклади охорони здоров'я, недостатньо спрямовані на виявлення ВІЛ на ранніх стадіях, не досягають мети щодо зменшення смертності серед людей, які живуть з ВІЛ, не приводять до очікуваних змін.

Антиретровірусна терапія є основним елементом лікування та вторинної профілактики ВІЛ-інфекції/СНІДу. Частка людей, які живуть з ВІЛ, що знаходились під медичним наглядом та отримували антиретровірусну терапію, зросла з 30,5% (2013 р., 613 осіб) до 54,1% (2016 р., 1018 осіб). Проте залишається значною частка осіб, які не отримували антиретровірусну терапію з різних причин: асоціальна поведінка, вживання ін'єкційних наркотиків, відсутність підтримки з боку близького оточення щодо необхідності прийому антиретровірусної терапії, недостатній рівень соціально-психологічного супроводу, низька мотивація та недостатня поінформованість ключових груп населення щодо послуги антиретровірусної терапії.

Показники охоплення антиретровірусною терапією серед хворих на ко-інфекцію є недостатніми (2013 р. – 36,4%; 2016 р. – 46,4%). Туберкульоз залишається основною з причин смертності серед ВІЛ-інфікованих. З метою максимального залучення до антиретровірусної терапії хворих на поєдна-

ну патологію ВІЛ-інфекція/наркоманія та формування прихильності до антиретровірусної терапії в області з 2007 р. впроваджена програма замісної підтримуючої терапії для осіб з опіоїдною залежністю на базі 12 сайтів замісної підтримуючої терапії.

Значна питома вага померлих людей, які жили з ВІЛ, розпочинають антиретровірусну терапію пізно, що не дозволяє досягти належного рівня її ефективності. В 2016 р. лише 61,5% з померлих отримували антиретровірусну терапію. Утримання на антиретровірусній терапії протягом 12 місяців від початку лікування для осіб, які розпочали її протягом 2015 р., становило 80%.

Протягом 2009-2016 р. зафіксовано 146 випадків побічної дії у людей, які живуть з ВІЛ, пов'язаних з отриманням антиретровірусної терапії, але відміни препаратів не було.

Лише третя частина людей, які живуть з ВІЛ, які отримували антиретровірусну терапію, в 2016 р. були охоплені тестуванням на вірусне навантаження (2013 р. – 75%, 2015 р. – 92%). На тлі розширення мережі ЗОЗ, які надають послуги людям, які живуть з ВІЛ, чисельність немедичних установ, які надають послуги з догляду та підтримки з 2009 р. до 2016 р. не змінилася, охоплення цими послугами залишається недостатнім, вони не відповідають реальним потребам, хоча відсоток людей, які живуть з ВІЛ, охоплених доглядом та підтримкою збільшився (2013 р. – 32,1%, 2016 р. – 64,3%).

Ключові слова: ВІЛ-інфекція, СНІД, антиретровірусна терапія, медичний нагляд.

Постановка проблеми та її зв'язок із важливими науковими чи практичними завданнями. Однією з актуальних в громадському здоров'ї є проблема ВІЛ-інфекції, яка тягне за собою широкомасштабні соціальні, медичні, економічні, наслідки, що потребують рішучих невідкладних заходів [1]. Одним з найважливіших факторів утримання епідемії та зменшення поширеності ВІЛ/СНІДу є забезпечення доступу до антиретровірусної терапії (АРТ) [4]. Розширення використання АРТ препаратів відкриває нові можливості для порятунку життів, поліпшення стану здоров'я людей, які живуть з ВІЛ, і скорочення числа нових випадків ВІЛ-інфікування. У той же час ці можливості потребують вирішення певних проблем: особи, що формують політику, і виконавці повинні визначити найкращі шляхи виконання цих рекомендацій для отримання максимального ефекту [2]. Заходи з АРТ слід реалізовувати з урахуванням місцевих умов, таких, як характер епідемії ВІЛ-інфекції, наявність ресурсів, організаційної структури та потенціалу системи охорони здоров'я, а також передбачуваної ефективності виконання рекомендацій з точки зору витрат [3]. В умовах епідеміологічної кризи і обмежених ресурсів необхідно максимально ефективно використати наявні засоби [5]. З метою визначення стану надання послуг атиретровірусної терапії (далі – АРТ) проведена оцінка впровадження у Хмельницькій області програм протидії ВІЛ-інфекції/СНІДу. Вона є важливим кроком у розробці національної та регіональної програм протидії ВІЛ-інфекції/СНІДу на 2019–2023 роки, які повинні відповідати стратегії ЮНЕЙДС щодо прискорення заходів у відповідь на ВІЛ/СНІД.

Вступ. АРТ відіграє ключову роль у досягненні цілей стратегії щодо прискорення заходів у відповідь на ВІЛ/СНІД завдяки своїй здатності як радикально знижувати рівень захворюваності і смертності серед людей, які живуть з ВІЛ (ЛЖВ), так і запобігати новим випадкам ВІЛ-інфекції. Важливою умовою зниження активності епідеміологічного процесу є широке охоплення ефективною терапією ВІЛ/інфікованих та хворих на СНІД.

Мета роботи. Оцінити результативність впровадження послуг АРТ у Хмельницькій області.

Матеріали та методи дослідження. Підхід до оцінки регіональних програм протидії ВІЛ-інфекції/СНІДу за 2009–2016 роки поєднав рекомендації ВООЗ, аналіз індикаторів впливу, касадний аналіз та здійснений у форматі кабінетного дослідження. Для визначення тенденцій епідеміологічних показників проведений аналіз та синтез даних рутинного епідеміологічного нагляду, прогнозування епідемії ВІЛ-інфекції/СНІДу у програмі SPECTRUM за 2009–2016 роки.

Оцінка здійснювалась у співпраці з ДУ «Центр громадського здоров'я» та МБФ «Альянс громадського здоров'я» за фінансової підтримки центрів США з контролю та профілактики захворювань.

Результати дослідження та їх обговорення. За результатами розрахунків у програмі Spectrum на початок 2017 р. мешкало 3500 ЛЖВ усіх вікових категорій, а рутинними статистичними даними під медичним наглядом (МН) у ЗОЗ області перебувало 1881 ЛЖВ (без урахування дітей з діагнозом ВІЛ-інфекції у стадії підтвердження). Понад третини ЛЖВ не охоплені МН та потенційно не знають свій статус (рис. 1).

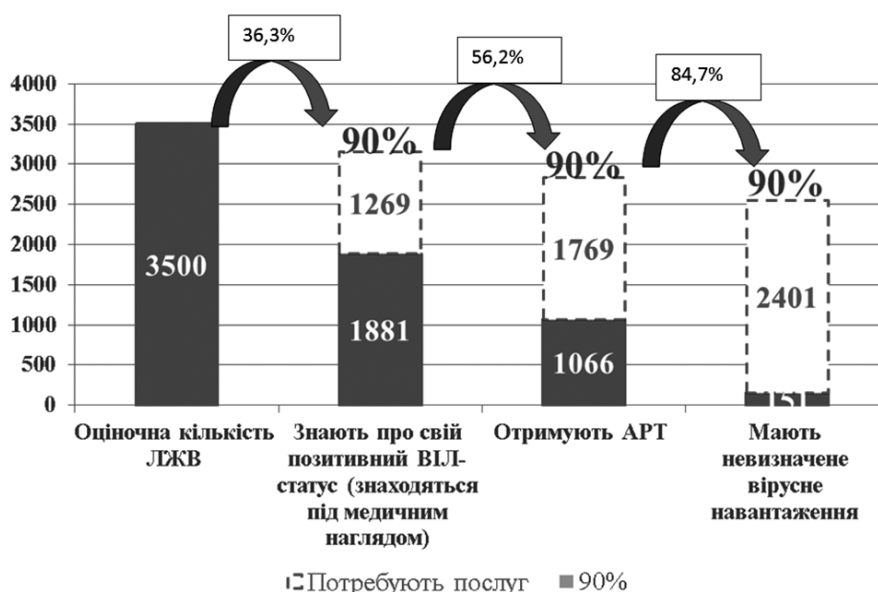


Рис. 1. Касад послуг для людей, які живуть з ВІЛ в Хмельницькій області станом на 01.01.2017

53,7% від оціночної кількості ЛЖВ знають про свій ВІЛ-позитивний статус та перебувають під МН. 33,8% від оціночної кількості ЛЖВ, які знають про свій позитивний ВІЛ-статус та перебувають під МН отримують АРТ. 5,9% від оціночної кількості людей, які повинні бути на АРТ отримували АРТ 6 місяців і більше та досягли невизначеного рівня ВН.

В Хмельницькій області показник зняття з МН внаслідок смерті протягом 2009-2016 р. знаходиться в межах 6,6 – 6,3 на 100 тис.нас, а смертність за причинами безпосередньо пов'язаними з ВІЛ-інфекцією – 4,8-5,2 на 100 тис. нас. (рис. 2).

Кількість пацієнтів на АРТ з 2009 р. зросла у 5 разів. Частка ЛЖВ, що знаходились під МН та отримували АРТ зросла з 30,5% (2013 р., 613 осіб) до 54,1% (2016 р., 1018 осіб). З активної диспансерної групи станом на 01.01.2017 отримують АРТ 65,8% ЛЖВ, а із загальної кількості – 54,1%. Відмічається тенденція збільшення частки ЛЖВ, які не отримували АРТ (2013 р. – 8%, 2016 р. – 6,6%).

Щорічно залишається частка осіб (2016 р. 9,2%), які не отримували АРТ з різних причин: асоціальна поведінка, вживання ін'єкційних наркотиків, відсутність підтримки з боку близького оточення щодо необхідності прийому АРТ, недостатній рівень соціально-психологічного супроводу, низька мотивація та недостатня поінформованість ключових груп населення (далі - КГН) щодо послуги АРТ. В 2016 р. лише 61,5% з померлих отримували АРТ. Близько половини з числа померлих ВІЛ-інфікованих осіб становили особи, які інфікувалися ВІЛ внаслідок ін'єкційного споживання наркотиків (2013 р. – 54,3% , 2016 р. – 43,3%). Частка ЛВІН, охоплених послугою АРТ є недостатньою (2013 р. – 33,2%, 2016 р. – 27,3%). Серед померлих ЛВІН частка тих, хто отримували АРТ не перевищує по-

ловини (2013 р. -31,8%, 2016 р.- 50%).

Відсоток ЛЖВ, яких було взято під МН у III - IV клінічних стадіях, серед загального числа осіб з вперше в житті встановленим діагнозом ВІЛ-інфекції, 2013-2016 р. залишався доволі високим (39,3 та 51% відповідно). Утримання на АРТ протягом 12 місяців від початку лікування для осіб, які розпочали її протягом 2015 р. становило 80%. Протягом 2009-2016 р. зафіксовано 146 випадків побічної дії у ЛЖВ, пов'язаних з отриманням АРТ, але відміни препаратів не було.

Лише третя частина ЛЖВ, які отримували АРТ, в 2016 р були охоплені тестуванням на вірусне навантаження (2013 р. – 75%, 2015 р. – 92%).

Ключові групи населення (ЛВІН, ПКС, ЧСЧ) продовжують залишатися поза програмами лікування у Білогірському, Старосинявському, Теофіпольському, Новоушицькому, Лещинському районах.

У 68,8% (2013 р.) та 49% (2016 р.) ЛЖВ було діагностовано ко-інфекцію ВІЛ/ТБ. Показники охоплення АРТ серед хворих на ко-інфекцію є недостатніми (2013 р. – 36,4%; 2016 р. – 46,4%). Туберкульоз (ТБ) залишається основною з причин смертності серед ВІЛ-інфікованих. З метою максимального залучення до АРТ хворих на поєднану патологію ВІЛ-інфекція/наркоманія та формування прихильності до АРТ в області з 2007 р. впроваджена програма замісної підтримуючої терапії (ЗПТ) для осіб з опіоїдною залежністю на базі 12 сайтів ЗПТ. Частка ЛЖВ з опіоїдною залежністю, які отримували інтегровану допомогу ЗПТ/АРТ збільшилася (2013 р. – 18,0%, 2016 р. – 21,7%), проте є недостатнім, щоб вплинути на епідемію належним чином.

На тлі розширення мережі ЗОЗ, які надають послуги ЛЖВ, чисельність немедичних установ, які надають послуги з догляду та підтримки з 2009 р.



Рис. 2. Показники захворюваності, поширеності ВІЛ-інфекції/СНІДу та смертності від СНІДу в області, 2009-2016 рр. (на 100 тис. нас.)

до 2016 р. не змінилася, охоплення цими послугами залишається недостатнім, вони не відповідають реальним потребам, хоча відсоток ЛЖВ, охоплених доглядом та підтримкою збільшився (2013 р. – 32,1%, 2016 р. – 64,3%).

В області ГО «Вікторія», Центр СНІДу, заклади пенітенціарного сектору, ВБО ЛЖВ «Хмельницьке обласне відділення» надають послуги з догляду та підтримки для КГН.

Висновки та перспективи подальших досліджень. Існуючі програми, які реалізують заклади охорони здоров'я недостатньо спрямовані на виявлення ВІЛ на ранніх стадіях і, відповідно, не досягають мети щодо зменшення смертності серед ЛЖВ та не приводять до очікуваних змін. Значна питома вага померлих ЛЖВ розпочинають АРТ

пізно, що не дозволяє досягти належного рівня її ефективності. АРТ є основним елементом лікування та вторинної профілактики ВІЛ-інфекції/СНІДу. Незважаючи на зростання кількості ЛЖВ, які отримували АРТ, залишається значною частка осіб, які не отримували АРТ з різних причин. Існуючі тенденції пізнього виявлення та залучення ЛЖВ до МН обумовлюють подальше зростання кількості пацієнтів, які потребують АРТ. Послуги з догляду та підтримки доступні не всім ЛЖВ, оскільки у районних ЗОЗ та ПМСД дані послуги не надаються.

Перспектива подальших досліджень вбачається у формуванні рекомендацій щодо послуг АРТ для розробки національної та регіональної програм протидії ВІЛ-інфекції/СНІД на 2019-2023 роки на основі отриманих даних.

References

1. Saparbekov MK, Bayserkin BS, Alibaeva KO, Tashetova ASH, Nelson MK. Sovremennyye tekhnologii protivodeystviya rasprostraneniya VICH-infektsii sredi klyuchevykh hrupp naseleniya. Available from: <https://cyberleninka.ru/article/n/sovremennyye-tehnologii-protivodeystviya-rasprostraneniya-vich-infektsii-sredi-klyuchevykh-grupp-naseleniya> [Russian]
2. Svodnoye rukovodstvo po ispolzovaniyu antiretrovirusnykh preparatov dlya lecheniya i profilaktiki VICH-infektsii: kratkiy obzor osnovnykh osobennostey i rekomendatsiy. WHO, 2013. 8 s. Available from: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/85322/5/WHO_HIV_2013.7_rus.pdf?ua=1 [Russian]
3. Rukovodstvo o vremeni naznacheniya antiretrovirusnoy terapii i po dokontaktnoy profilaktike VICH-infektsii. WHO, 2015. 17 s. Available from: http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0008/310301/Guideline-when-start-ATP-HIV-ru.pdf?ua=1 [Russian]
4. World Health Organization [Electronic resource]. Available from: <http://www.who.int>. Date of access: 12.01.2018.
5. Fedyak IO. Porivnyalna otsinka danikh ofitsiynoho zvitu ta realnikh danikh pro nadannya antiretrovirusnoi terapiyi VIL-infikovanim osobam v Ukraini. Sotsialna farmatsiya: stan, problemi ta perspektivi. Mater III mizhn nauk-prakt internet-konferentsiyi, 25-28 kvitnya 2017 r. Red kol: AA Kotvitska, ta in. Kh: Vid-vo NFaU, 2017. С 79. Available from: <http://socpharm.nuph.edu.ua/wp-content/blogs.dir/10/files/2017/05/Socpharm-2017.pdf#page=80> [Ukrainian]

УДК 616.988:578.828.6]-084-085.281.8:614.446:353.1.001.12(477.43)

АНТИРЕТРОВИРУСНАЯ ТЕРАПИЯ В КОНТЕКСТЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ РЕАЛИЗАЦИИ МЕРОПРИЯТИЙ ПРОТИВОДЕЙСТВИЯ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ/СПИДА В ХМЕЛЬНИЦКОЙ ОБЛАСТИ

Касяндрук А. П., Столярчук Л. В., Грицкова Т. В., Масюк Л. А.

Резюме. С целью определения состояния предоставления услуг антиретровирусной терапии людям, живущим с ВИЧ, проведена оценка внедренных в Хмельницкой области программ противодействия ВИЧ-инфекции/СПИДа.

Цель работы - оценить результативность внедрения услуг антиретровирусной терапии в Хмельницкой области.

Существующие программы, которые реализуют учреждения здравоохранения недостаточно направленные на выявление ВИЧ на ранних стадиях и, соответственно, не достигают цели по уменьшению смертности среди людей, живущих с ВИЧ, и не приводят к ожидаемым изменениям. Значительный удельный вес умерших людей, живших с ВИЧ, начинают антиретровирусную терапию поздно, что не позволяет достичь надлежащего уровня ее эффективности. Антиретровирусная терапия является основным элементом лечения и вторичной профилактики ВИЧ-инфекции / СПИДа.

Несмотря на рост количества людей, живущих с ВИЧ, которые получали антиретровирусную терапию, остается значительной доля лиц, не получавших антиретровирусную терапию по разным причинам. Существующие тенденции позднего выявления и привлечения людей, живущих с ВИЧ, к медицинскому надзору обуславливают дальнейший рост количества пациентов, нуждающихся в антиретровирусной терапии. Услуги по уходу и поддержке доступны не всем людям, живущим с ВИЧ, поскольку в районных УЗ и ПМСД данные услуги не предоставляются.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, СПИД, антиретровирусная терапия, медицинское наблюдение.

UDC 616.988: 578.828.6] -084-085.281.8: 614.446: 353.1.001.12 (477.43)

**Antiretroviral Therapy in the Context of Efficiency
of Implementation HIV-Infection / AIDS Preventive Services in Khmelnytskyi Region**

Kasiandruk A. P., Stolyarchuk L. V., Gritskova T. V., Masiuk L. A.

Abstract. In order to determine the state of implementing antiretroviral therapy (ART) services to PLHIV, we evaluated implementation of HIV / AIDS programs in Khmelnytskyi oblast.

The purpose of the work is to evaluate the effectiveness of ART services implementation in Khmelnytskyi region.

Materials and methods. The approach to assessing regional HIV / AIDS preventive programs for 2009-2016 combined WHO recommendations, impact indicators analysis, cascading analysis and implementation in desk research. The analysis and synthesis of routine epidemiological surveillance data, HIV / AIDS epidemic forecasting in the SPECTRUM program for 2009-2016 was carried out to identify trends in epidemiological indicators.

Results and discussion. Existing programs that implement healthcare facilities that are not sufficiently targeted at early HIV detection, do not achieve the goal of reducing mortality among PLHIV, and do not lead to expected changes.

ART is a key element in the treatment and secondary prevention of HIV / AIDS. The share of PLHIV who were under medical supervision and received ART was increased from 30.5% (2013, 613 people) to 54.1% (2016, 1018 people). However, there remains a significant proportion of people who did not receive ART for a variety of reasons: antisocial behavior, using drugs, lack of support from the surrounding environment regarding the need for ART, insufficient level of social and psychological support, low motivation and lack of awareness of key population groups for ART services.

Indicators of ART coverage among patients with co-infection are insufficient (2013 – 36.4%, 2016 – 46.4%). TB remains the main cause of mortality among HIV-infected people. In order to maximize the involvement of ART patients in the combined pathology of HIV / drug addiction and the development of attachment to ART in the region, the substitution maintenance therapy (SMT) program was introduced since 2007 for people with opioid dependence on the basis of 12 SMT sites.

A significant proportion of deceased PLHIV start ART late, which does not allow to achieve its proper level of effectiveness. In 2016, only 61.5% of the deceased received ART. ART Maintenance for 12 months from the start of treatment for those who began it in 2015 was 80%.

During 2009-2016, there were 146 cases of side effects in PLHIV related to ART, but no withdrawal of drugs.

Only a third of PLHIV receiving ART in 2016 were covered by testing for viral load (2013 – 75%, 2015 – 92%).

Conclusion. Notwithstanding the fact that the amount of PLHIV is constantly expanding, the number of non-medical care and support services from 2009 to 2016 remained unchanged, the coverage by these services remains insufficient. Moreover, the services do not meet the real needs, although the percentage of PLHIV covered by care and support increased within these years (2013 – 32.1%, 2016 – 64.3%).

Keywords: HIV infection, AIDS, ART, medical supervision.

Стаття надійшла 17.01.2018 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs03.03.130

УДК 616.988:578.828.6]-036.21/.22(477.43)''2009/2016'':313.13:614.446:353.1.001.12

Касяндрук О. П.¹, Столярчук Л. В.¹,
Грицькова Т. В.¹, Масюк Л. А.²

СТАН ЕПІДЕМІОЛОГІЧНОЇ СИТУАЦІЇ З ВІЛ-ІНФЕКЦІЇ/СНІДУ В ХМЕЛЬНИЦЬКІЙ ОБЛАСТІ ЗА 2009–2016 РОКИ

¹Хмельницький обласний центр профілактики і боротьби зі СНІДом, Україна

²МБФ «Альянс громадського здоров'я», проект «МЕТІДА», Київ, Україна

hm.rcmio@gmail.com

За період 1996-2017 рр. зареєстровано 4491 випадок ВІЛ-інфекції серед жителів Хмельницької області.

Оціночна кількість людей, які живуть з ВІЛ-інфекцією, у Хмельницькій області із населенням 1,3 млн налічує 3500 осіб, з яких станом на 01.01.2017 перебувають під медичним наглядом 1985 осіб, у тому числі 668 хворих на СНІД. З усього числа ВІЛ-інфікованих – 156 дітей, із них з підтвердженим діагнозом ВІЛ-інфекція – 50, у т.ч. 47 – встановлений діагноз СНІД.

В області визначена активізація статевих шляхів передачі ВІЛ із середовища людей, які вживають ін'єкційні наркотики, до загального населення внаслідок сумісного впливу на перебіг епідемії парентерального та статевих шляхів передачі збудника. Частка осіб із статевим шляхом інфікування ВІЛ в 2016 р. становить 70%, проти 10% – у середовищі людей, які вживають ін'єкційні наркотики.

У віковій структурі ВІЛ-інфікованих осіб спостерігається стала тенденція до збільшення частки осіб репродуктивного та працездатного віку. Дана тенденція зберігається з 2009 р.

Протягом 2009-2013 рр. показник захворюваності на ВІЛ-інфекцію в області зростає, з послідовним зниженням (2016 р. – 15,6 на 100 тис.нас).

Частка осіб, яких було взято на облік у III–IV клінічних стадіях ВІЛ-інфекції, від загального числа осіб з вперше в житті встановленим діагнозом ВІЛ-інфекції, зросла з 39,3% в 2013 р. до 51,0% в 2016 р.

Результатом пізнього звернення ВІЛ-позитивних осіб до закладів охорони здоров'я є зростання показників захворюваності на СНІД та смертності від СНІДу в області. Протягом 2009-2016 років показник захворюваності на СНІД в області зростає (2009 р. – 5,4, 2016 р. – 10,7) з максимальним показником в 2012 р. (13,2 на 100 тис. нас.). Рівень смертності від СНІДу коливається від 4,0 (2009 р.) до 4,4 на 100 тис.нас. (2016 р.), з максимальним значенням в 2011 р. (5,5).

Найбільш поширеним СНІД-індикаторним захворюванням в області є туберкульоз. За статистичними даними в 2016 р. Туберкульоз виявлено серед 55,1% вперше зареєстрованих хворих на СНІД (2009 р. – 47,2%, 2011 р. – 73,6%). Частка осіб з вперше діагностованим туберкульозом серед нових випадків СНІДу залишається високою, та становить у 2016 р. 52,2% (2009 р. – 22,2 %).

Також, основною причиною смерті у хворих на СНІД залишається туберкульоз. Протягом 2009-2016 р. у кожному з 1,6 випадку смерті від СНІДу причиною був ТБ (269 випадків; 60,9%).

Ключові слова: ВІЛ-інфекція, СНІД, захворюваність, смертність, поширеність.

Постановка проблеми та її зв'язок із важливими науковими чи практичними завданнями.

Актуальною проблемою сучасності як у світі, так і в Україні залишається епідемічна ситуація з ВІЛ-інфекції/СНІДу [1]. В Україні спостерігаються регіональні відмінності епідеміологічної ситуації щодо ВІЛ/СНІДу [2]. З метою виявлення регіональних особливостей епідеміологічного процесу для надання обґрунтованих рекомендацій до формування національної та регіональної програм, проведення оцінка впроваджених у Хмельницькій області програм протидії ВІЛ-інфекції/СНІДу. Дані проведення аналізу на підставі експертних оцінок дозволили виділити ключові напрямки протидії поширення ВІЛ-інфекції в регіоні. Результати дослідження показують пріоритетність програмних заходів щодо поліпшення матеріально-технічного та кадрового забезпечення медичних організацій, що надають медико-соціальну допомогу пацієнтам з ВІЛ-інфекцією, а також заходів, спрямованих на підвищення інформованості та залучення до тестування на ВІЛ-інфекцію населення регіону [5].

Вступ. Аналіз епідеміологічної ситуації з ВІЛ/СНІДу дозволяє здійснювати моніторинг результативності заходів щодо стримання епідемії, проведених профілактичних заходів, формуванні

суспільної реакції і відповідних мір на епідемію ВІЛ-інфекції [3]. Глобальне поширення ВІЛ-інфекції проявляється особливою динамікою розвитку в різних регіонах, особливостями шляхів передачі, різною чисельністю інфікованих, рівнем летальності і прогнозом подальшого розвитку епідемій [4]. Врахування регіональних потреб ВІЛ-інфікованих та хворим на СНІД є важливим кроком у розробці національної та регіональної програм протидії ВІЛ-інфекції/СНІДу на 2019-2023 роки, які повинні відповісти стратегії ЮНЕЙДС щодо прискорення заходів у відповідь на ВІЛ/СНІД. Зважаючи на те, що область має специфіку епідеміологічного профілю, проведено оцінювання тенденцій епідеміологічної ситуації з ВІЛ-інфекції/СНІДу.

Мета роботи. Оцінити тенденції епідеміологічної ситуації з ВІЛ-інфекції/СНІДу у Хмельницькій області.

Матеріали та методи дослідження. Підхід до оцінки регіональних програм протидії ВІЛ-інфекції/СНІДу за 2009-2016 роки поєднав рекомендації ВООЗ, аналіз індикаторів впливу, каскадний аналіз та здійснювався у форматі кабінетного дослідження. Для визначення тенденцій епідеміологічних показників проведений аналіз та синтез даних сероепідмоніторингу (далі – СЕМ), рутинного епідеміологічного нагляду, моніторингу поведінки та поширеності ВІЛ-інфекції серед ключових груп населення за результатами інтегрованих біоповедінкових досліджень, програмного моніторингу МБФ «Альянс громадського здоров'я» (електронна база даних SYREX), прогнозування епідемії ВІЛ-інфекції/СНІДу у програмі SPECTRUM, спеціальних досліджень за 2009-2016 роки.

Оцінка здійснювалась у співпраці з ДУ «Центр громадського здоров'я» та МБФ «Альянс громадсь-

кого здоров'я» за фінансової підтримки центрів США з контролю та профілактики захворювань.

Результати дослідження та їх обговорення.

За період 1996-2017 р. зареєстровано 4491 випадок ВІЛ-інфекції серед жителів Хмельницької області, включаючи дітей з тимчасово неуточненим діагнозом, народжених ВІЛ-інфікованими жінками, 1402 випадків СНІДа, 655 випадків смерті від захворювань, зумовлених СНІДом.

Оціночна кількість людей, які живуть з ВІЛ-інфекцією (далі – ЛЖВ), у Хмельницькій області із населенням 1,3 млн. налічує 3500 осіб, з яких станом на 01.01.2017 перебувають під медичним наглядом (далі – МН) 1985 осіб, у тому числі 668 хворих на СНІД. З усього числа ВІЛ-інфікованих – 156 дітей, із них з підтвердженим діагнозом ВІЛ-інфекція – 50, у т.ч. 47 – встановлений діагноз СНІД (рис. 1).

В 2016 р. взято на облік з вперше в житті встановленим діагнозом ВІЛ-інфекція 200 осіб, в тому числі 39 дітей, народжених від ВІЛ-інфікованих матерів, які перебуватимуть під медичним наглядом до уточнення ВІЛ-статусу (2015 р. – 194 особи).

Протягом 2009-2013 р. показник захворюваності на ВІЛ-інфекцію в області зростає (2009 р. – 19,7 на 100 тис. нас., 2013 р. – 25,5 на 100 тис. нас.), з послідовним зниженням (2016 р. – 15,6 на 100 тис. нас.). В структурі захворюлих на ВІЛ-інфекцію переважають чоловіки (2009 р. – 65,4%, 2016 р. – 60%).

Захворюваність міського населення в 2,2 рази вища, ніж сільського. Зменшилася кількість осіб з уперше в житті встановленим діагнозом ВІЛ-інфекції у віковій групі 18-24 років з 20,6% (2009 р.) до 4,0% (2016 р.).

В структурі шляхів передачі ВІЛ домінуючим в області з 2010 р. є статевий. Частка осіб із статевим шляхом інфікування ВІЛ щорічно збільшується

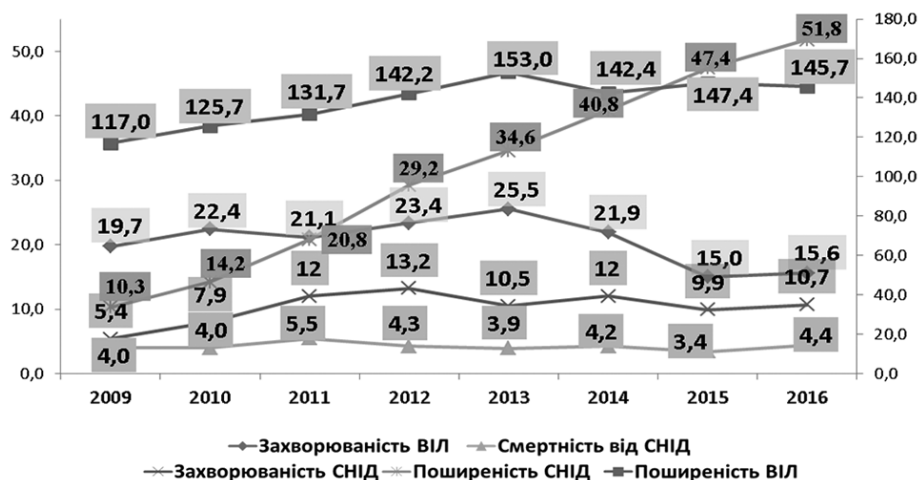


Рис. 1. Показники захворюваності, поширеності ВІЛ-інфекції/СНІДу та смертності від СНІД в області, 2009-2016 рр. (на 100 тис. нас.)

і в 2016 р. становить 70%, проти 10% – у середовищі людей, які вживають ін'єкційні наркотики (далі – ЛВІН) (рис. 2). Частка осіб, вірогідне інфікування яких відбулося від матері до дитини має нерівномірне значення з 12,9% (2009 р.) до 19,5 (2016 р.), з максимальним значенням 27,2% (2011 р.). Відсоток осіб із невизначеним шляхом інфікування зменшився з 1,5% (2009 р.) до 0,5% (2016 р.).

Показник охоплення МН ЛЖВ зріс та становить в 2016 р. 78,9% (2013 р. – 52%). Серед ВІЛ-інфікованих осіб, які перебувають на диспансерному обліку, у віковій структурі переважає вікова група 25-49 років (129 осіб – 64,5%). Тенденція до збільшення інфікованих осіб репродуктивного та працездатного віку зберігається з 2009 р.

Протягом 2009-2016 років показник захворюваності на СНІД в області зростає (2009 р. – 5,4, 2016 р. – 10,7) з максимальним показником в 2012 р. (13,2 на 100 тис. нас.). В структурі захворюлих на СНІД переважають чоловіки (2009 р. – 60,9%, 2016 р. – 75,2%). Захворюваність міського населення в 3 рази вища, ніж сільського.

Протягом 2013-2016 років спостерігається зростання відсотка ВІЛ-інфікованих осіб, яких було взято під диспансерний нагляд у III-IV клінічних стадіях ВІЛ-інфекції, від загального числа осіб з вперше в житті встановленим діагнозом ВІЛ-інфекції (2016 р. – 51,0%, 2013 р. – 39,3%).

Найбільш поширеним СНІД-індикаторним захворюванням в області є туберкульоз (далі – ТБ). За статистичними даними в 2016 р. ТБ виявлено серед 55,1% вперше зареєстрованих хворих на СНІД (2009 р. – 47,2%, 2011 р. – 73,6%). Частка осіб з вперше діагностованим ТБ серед нових випадків СНІДу залишається високою та становить у 2016 р. 52,2% (2009 р. – 22,2%).

За даними епідеміологічного моніторингу з 1987 р. в Хмельницькій області зареєстровано 859

випадків смерті серед ЛЖВ, у т.ч. 657 – від хвороб, обумовлених СНІДом; рівень смертності від СНІДу коливається від 4,0 (2009 р.) до 4,4 на 100 тис.нас. (2016 р.), з максимальним значенням в 2011 р. (5,5). Серед померлих, в 63,1% випадків причиною смерті стали стани, безпосередньо пов'язані з ВІЛ. Інші причини смерті не пов'язані з ВІЛ-інфекцією: інші захворювання – 36% (252) та інші причини – 0,03% (23).

Основною причиною смерті у хворих на СНІД залишається ТБ. Протягом 2009-2016 р. у кожному з 1,6 випадку смерті від СНІДу причиною був ТБ (269 випадків; 60,9%).

В структурі померлих за віком переважають особи вікової групи 25-49 років (83%). 53% померлих були інфіковані внаслідок вживання ін'єкційних наркотиків, 46% – гетеросексуальним статевим шляхом.

Аналіз даних щодо хворих на СНІД, померлих у 2009-2016 рр. встановив, що 25% із них було взято на облік у заклади охорони здоров'я (ЗОЗ) протягом першого року після лабораторного підтвердження діагнозу ВІЛ.

Показник поширеності ВІЛ-інфекції має сталу тенденцію до зростання (2009 р. – 117,0 на 100 тис, 2016 р. – 145,7). При цьому поширеність ВІЛ-інфекції серед ЛВІН зменшилась з 70,8 (2009 р.) до 48,3 на 100 тис. нас. (2016 р.), серед осіб, які інфіковані статевим шляхом – зросла з 36,1 (2009 р.) до 92,0 (2016 р.).

За період 2013-2016 рр. спостерігається тенденція зниження рівня поширеності ВІЛ серед вагітних за результатами первинного тестування на ВІЛ-інфекцію (2013 р. – 0,34%; 2016 р. – 0,15%).

Зменшився показник поширеності ВІЛ серед чоловіків з 62,2% (2009 р.) до 53,2% (2016 р.) та серед міського населення з 85,1 % (2009 р.) до 76,2 (2016 р.). Найбільш ураженим залишається

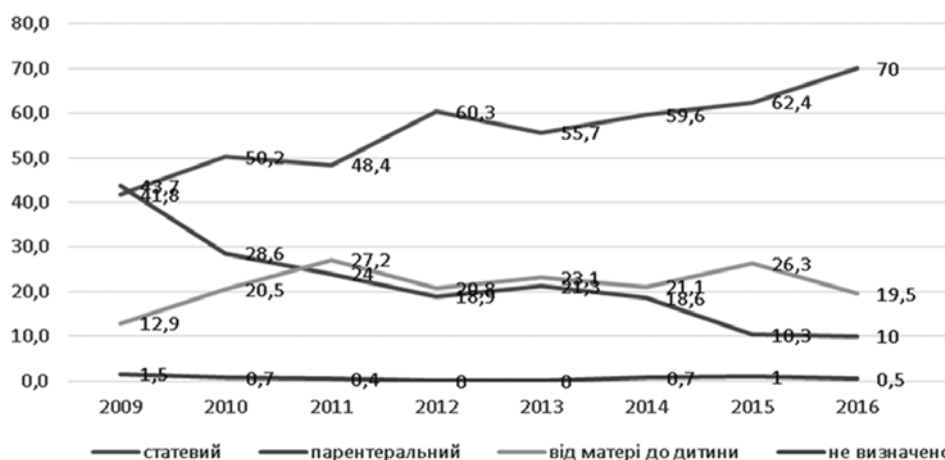


Рис. 2. Структура шляхів передачі ВІЛ-інфекції

вікова група 25-49 років (2009 р. – 78,2%, 2016 р. – 81,4%). Високого рівня інфікування зазнали особи, які мали статеві контакти з ВІЛ-інфікованими особами – 98%, в місцях позбавлення волі – 11,6%, ЛВІН – 4,3%, з клінічними ознаками захворювань – 1,35%.

Збільшується показник поширеності на СНІД (2009 р. – 10,3, 2016 р. – 51,8 на 100 тис. нас.). Поширеність СНІДу найвища у віковій групі 25-49 років та має тенденцію до незначного збільшення (2009 р. – 70,8 %, 2016 р. – 79,5%).

Висновки та перспективи подальших досліджень. Проведений аналіз дозволив визначити такі основні тенденції розвитку епідемії ВІЛ в області:

- активізація статевого шляху передачі ВІЛ із середовища ЛВІН до загального населення внаслідок сумісного впливу на перебіг епідемії парентерального та статевого шляхів передачі збудника;
- у віковій структурі ВІЛ-інфікованих осіб спостерігається стала тенденція до збільшення частки осіб, старших 30 років;
- спостерігається тенденція до зниження рівня поширеності ВІЛ серед вагітних та донорів;

- рівень смертності від СНІДу коливається від 4,0 (2009 р.) до 4,4 на 100 тис.нас. (2016 р.), з максимальним значенням в 2011 р. (5,5);
- показник поширеності ВІЛ-інфекції має сталу тенденцію до зростання, серед ЛВІН – зменшилась;
- протягом 2009-2013 рр. показник захворюваності на ВІЛ-інфекцію в області зростав (2009 р. – 19,7 на 100 тис. нас., 2013 р. – 25,5 на 100 тис. нас.), з послідовним зниженням (2016 р. – 15,6 на 100 тис. нас.);
- охоплення ВІЛ-позитивних осіб МН в області залишається на недостатньому рівні. Частка осіб, яких було взято на облік у III–IV клінічних стадіях ВІЛ-інфекції зростає;
- результатом пізнього звернення ВІЛ-позитивних осіб до ЗОЗ є зростання показників захворюваності на СНІД та смертності від СНІДу в області.

Перспективи подальших досліджень спрямовані на формування рекомендацій для розробки національної та регіональної програм протидії ВІЛ-інфекції/СНІД на 2019-2023 роки на основі отриманих даних.

References

1. Todoriko LD. Aktualni pitannya ko-infektsiyi VIL/tuberkulozu v Ukraini, zokrema na Bukovini. *Klinichna imunologiya. Alerholohiya. Infektologiya*. 2011; 9-10: 22-5. Available from: <https://kiai.com.ua/ua-issue-article-679/Aktualni-pitannya-ko-infektsiyi-VIL-tuberkulozu-v-Ukraini-zokrema-na-Bukovini> [Ukrainian]
2. Informatsiyiy byuletен «VIL-infektsiya v Ukraini» № 47. Available from: <https://phc.org.ua/uploads/documents/c21991/8a07ad35dc72489d06682eec55d0d1d8.pdf> [Ukrainian]
3. Pronin AYU, Kaminskiy HD, Drobyshvskaya EV, Zhukova EV, Orlova-Morozova EA. Tendentsii i osobennosti epi-demii VICH-infektsii na sovremennom etape v krupnom rehione RF (Moskovskoy oblasti). *Sbornik tezisev Pyatoy konferentsii po VICH/SPIDu v Vostochnoy Evrope i Tsentralnoy Azii*. Moskva, 2016. s 173-4. Available from: <http://program.eecaac2016.org/wp-content/uploads/2016/03/EECAAC2016-Abstracts.pdf> [Russian]
4. Zhukova NP, Hlinskaya IN, Yurovskiy PN, Zhurund OS, Bortko YuM, Solodukho VV. Kharakteristika epidemicheskogo protsessa VICH- infektsii na territorii h. Minska v sovremennykh usloviyakh. *Sbornik tezisev Pyatoy konferentsii po VICH/SPIDu v Vostochnoy Evrope i Tsentralnoy Azii*. Moskva, 2016. s 190. Available from: <http://program.eecaac2016.org/wp-content/uploads/2016/03/EECAAC2016-Abstracts.pdf> [Russian]
5. Radzikhovskaya MV, Moskvicheva MH, Podymova AS, Luchinina SV. Swot-analiz v praktike formirovaniya osnovnykh napravleniy protivodeystviya rasprostraneniya VICH-infektsii. *Menedzher zdravookhraneniya*. 2017; 4: 42-9. Available from: <https://elibrary.ru/item.asp?id=29215255> [Russian]

УДК 616.988:578.828.6]-036.21/.22(477.43)"2009/2016":313.13:614.446:353.1.001.12

СОСТОЯНИЕ ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОЙ СИТУАЦИИ ПО ВИЧ-ИНФЕКЦИИ / СПИДУ В ХМЕЛЬНИЦКОЙ ОБЛАСТИ ЗА 2009-2016 ГОДЫ

Касяндрук А. П., Столярчук Л. В., Грицкова Т. В., Масюк Л. А.

Резюме. Учет региональных потребностей ВИЧ-инфицированным и больным СПИДом является важным шагом в разработке национальной и региональной программ противодействия ВИЧ-инфекции/СПИДа на 2019-2023 годы, которые должны соответствовать стратегии ЮНЭЙДС по ускорению мер в ответ на ВИЧ/СПИД. Цель работы - оценить тенденции эпидемической ситуации по ВИЧ-инфекции/СПИДа в Хмельницкой области. В области определена активизация полового пути передачи ВИЧ из среды людей, употребляющих инъекционные наркотики, к общему населению в результате совместного влияния на ход эпидемии парентерального и полового путей передачи возбудителя. В возрастной структуре ВИЧ-инфицированных наблюдается устойчивая тенденция к увеличению доли лиц старше 30 лет. Наблюдается тенденция к снижению уровня распространенности ВИЧ среди беременных и доноров. Уровень смертности от СПИДа колеблется от 4,0 (в 2009 г.) до 4,4 на 100 тыс. нас. (2016 г.), с максимальным

значением в 2011 г. (5,5). Показатель распространённости ВИЧ-инфекции имеет устойчивую тенденцию к росту; среди людей, употребляющих инъекционные наркотики, - уменьшился. В течение 2009-2013 гг. показатель заболеваемости ВИЧ-инфекцией в области вырос, с последующим снижением (2016 – 15,6 на 100 тыс. нас). Охват ВИЧ-положительных медицинским наблюдением в области остаётся на недостаточном уровне. Доля лиц, которые были взяты на учет в III-IV клинических стадиях ВИЧ-инфекции, растёт. Результатом позднего обращения ВИЧ-позитивных лиц в учреждения здравоохранения является рост показателей заболеваемости СПИДом и смертности от СПИДа в области.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, СПИД, заболеваемость, смертность, распространённость.

UDC 616.988: 578.828.6] -036.21 / .22 (477.43) "2009/2016": 313.13: 614.446: 353.1.001.12

The State of Epidemiological Situation on HIV Infection / AIDS in Khmelnytskyi Region during 2009-2016

Kasiandruk A. P., Stolyarchuk L. V., Gritskova T. V., Masiuk L. A.

Abstract. During the period from 1996 to 2017, 4491 cases of HIV infection were registered among Khmelnytskyi region inhabitants.

The estimated number of people living with HIV (hereinafter referred to as PLHIV) is 3,500 people in Khmelnytskyi region (1.3 million of population). On January 1, 2017 only 1985 PLHIV were under medical supervision including 668 AIDS patients. From the total number of HIV-infected people in Khmelnytskyi region there are 156 children, 50 of whom are diagnosed as HIV-positive, including 47 children with established diagnosis of AIDS.

In this region sexual transmission of HIV to common people is more active than environment HIV as it is determined by the combined effect of the epidemic parenteral and sexual pathways of pathogen transmission. In 2016 the number of HIV-positive people infected via sex is 70% in Ukraine, compared with 10% of infected by injecting drug users.

In the age structure of HIV-infected people there is a tendency towards an increase in the proportion of people of reproductive and working age. This tendency is maintained since 2009.

During 2009-2013, the incidence of HIV infection in Khmelnytskyi region grew with a subsequent decline (2016 – 15.6 per 100 thousand people).

The proportion of people who were registered in the III-IV clinical stages of HIV infection, from the total number of HIV-diagnosed people for the first time in life, increased from 39.3% in 2013 to 51.0% in 2016.

The result of the HIV-positive people late coming to hospital is an increase in the rates of AIDS and AIDS mortality in the region. During 2009-2016, the incidence of AIDS in the region increased (in 2009 it was 5.4, in 2016 – 10.7), with the highest indicator in 2012 (13.2 per 100 thousand people). The level of mortality from AIDS varies from 4.0 (2009) to 4.4 per 100 thousand people (2016), with a maximum value in 2011 (5.5).

The most common AIDS-indicator in the region is tuberculosis. According to statistics in 2016, TB was found among 55.1% of the first registered AIDS patients (2009 – 47.2%, in 2011 – 73.6%). The share of newly diagnosed TB among new AIDS cases remains high and in 2016 it was 52.2% as contrasted to 22.2% in 2009.

Also, TB remains the main cause of death among AIDS patients. During 2009-2016, in each of the 1,6 cases of AIDS deaths, the cause was TB (269 cases, 60.9%).

Keywords: HIV infection, AIDS, morbidity, mortality, prevalence.

Стаття надійшла 17.01.2018 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs03.03.135

УДК 616.988:578.828.6]-036.21/.22"312"(477.51)"2009/2016":614.446:353.1.001.12

Куліцька Т. О.¹, Лисенко Г. В.¹, Малюта О. Я.¹,
Томилко О. А.¹, Масюк Л. А.²

СУЧАСНІ ТЕНДЕНЦІЇ РОЗВИТКУ ЕПІДЕМІЇ ВІЛ-ІНФЕКЦІЇ У ЧЕРНІГІВСЬКІЙ ОБЛАСТІ

¹КЗ «Обласний центр з профілактики та боротьби зі СНІДом», Чернігів, Україна²Проект «Метіда», МБФ «Альянс громадського здоров'я», Київ, Україна

miochernigov@gmail.com

Питання протидії ВІЛ-інфекції/СНІДу є одним із пріоритетних напрямів державної політики у сфері охорони здоров'я і соціального розвитку та предметом міжнародних зобов'язань України у сфері протидії ВІЛ-інфекції/СНІДу. Мета роботи - оцінити тенденції епідемічної ситуації з ВІЛ-інфекції/СНІДу в області.

Ускладнення епідемічної ситуації щодо ВІЛ-інфекції відбувається внаслідок сумісного впливу на перебіг епідемії парентерального та статевих шляхів передачі збудника. Епідемія ВІЛ-інфекції підтримується за рахунок ВІЛ-інфікованих людей, які вживають ін'єкційні наркотики. Збільшення випадків інфікування ВІЛ статевим шляхом може бути пов'язане з поширенням ВІЛ серед їхніх статевих партнерів – людей, які вживають ін'єкційні наркотики. Епідемія ВІЛ-інфекції поступово поширюється у сільські населенні пункти. У віковій структурі ВІЛ-інфікованих осіб спостерігається стала тенденція до збільшення частки осіб, старших 30 років. Протягом 2012-2014 рр. відмічалось зниження темпу приросту захворюваності на ВІЛ, а у 2015-2016 рр. зменшення рівня захворюваності на ВІЛ. Спостерігається позитивна тенденція до зниження рівня поширеності ВІЛ серед вагітних та донорів. Охоплення ВІЛ-позитивних осіб медичним наглядом в області залишається на недостатньому рівні. Частка осіб, яких було взято на облік у III–IV клінічних стадіях ВІЛ-інфекції зростає. Результатом пізнього звернення ВІЛ-позитивних осіб до закладів охорони здоров'я є зростання показників захворюваності на СНІД та смертності від СНІДу в області. Відмічається зростання рівня смертності від ко-інфекції.

Ключові слова: ВІЛ-інфекція, СНІД.

Постановка проблеми та її зв'язок із важливими науковими чи практичними завданнями. З метою виявлення регіональних потреб щодо послуг для людей, які живуть з ВІЛ (ЛЖВ) проведена оцінка впроваджених у Чернігівській області програм протидії ВІЛ-інфекції/СНІДу. Вона є важливим

кроком у розробці національної та регіональної програм протидії ВІЛ-інфекції/СНІДу на 2019-2023 роки, які повинні відповідати стратегії ЮНЕЙДС щодо прискорення заходів у відповідь на ВІЛ/СНІД.

Вступ. Накопичений до теперішнього часу досвід сприяв усвідомленню того, що епідемія ВІЛ-інфекції в Україні продовжує поширюватися в умовах трансформації всіх сфер життєдіяльності людства [2]. За часи реалізації Загальнодержавної програми забезпечення профілактики ВІЛ-інфекції, лікування, догляду та підтримки ВІЛ-інфікованих і хворих на СНІД на 2009-2013 роки, Україні вдалося мобілізувати безпрецедентні внутрішні та зовнішні ресурси у відповідь на епідемію – сьогодні в країні реалізується велика кількість програм та послуг протидії ВІЛ [3]. Питання протидії ВІЛ-інфекції/СНІДу є одним із пріоритетних напрямів державної політики у сфері охорони здоров'я і соціального розвитку та предметом міжнародних зобов'язань України у сфері протидії ВІЛ-інфекції/СНІДу [1]. Відповідно до Декларації про прихильність справі боротьби із ВІЛ/СНІДом ООН 2001 року [4], Україна, як і інші країни-члени ООН, регулярно подає звіти про прогрес, досягнутий у відповідь на епідемію ВІЛ-інфекції/СНІДу. Оцінка витрат на протидію ВІЛ-інфекції/СНІДу на національному рівні проводиться за уніфікованою методологією UNAIDS ОНРС (Оцінка національних витрат у зв'язку зі СНІДом), яка об'єднує фінансування, надання послуг у сфері ВІЛ та їх споживання [5]. Наразі в Україні не має досвіду комплексного оцінювання результативності заходів регіональних програм протидії ВІЛ-інфекції/СНІДу, та їх впливу на епідемію. Зважаючи на те, що область має специфіку епідемічного профілю, проведено оцінювання тенденцій епідемічної ситуації з ВІЛ-інфекції/СНІДу.

Мета роботи. Оцінити тенденції епідемічної ситуації з ВІЛ-інфекції/СНІДу у Чернігівській області для формування рекомендацій до розробки національної та регіональної програм протидії ВІЛ-інфекції/СНІДу на 2019-2023 роки.

Матеріали та методи дослідження. Підхід до оцінки регіональних програм протидії ВІЛ-інфекції/СНІДу за 2009-2016 роки поєднав рекомендації ВООЗ, аналіз індикаторів впливу, каскадний аналіз та здійснювався у форматі кабінетного дослідження. Для визначення тенденцій епідеміологічних показників проведений аналіз та синтез даних сероепідмоніторингу (далі – СЕМ), рутинного епідеміологічного нагляду, моніторингу поведінки та поширеності ВІЛ-інфекції серед ключових груп населення за результатами інтегрованих біоповедінкових досліджень, програмного моніторингу МБФ «Альянс громадського здоров'я» (електронна база даних SYREX), прогнозування епідемії ВІЛ-інфекції/СНІДу у програмі SPECTRUM, спеціальних досліджень за 2009-2016 роки. Оцінка регіональних програм проведена у співпраці з державною установою «Центр громадського здоров'я Міністерства охорони здоров'я України» та МБФ «Альянс громадського здоров'я» за фінансової підтримки Центрів США з контролю та профілактики захворювань.

Результати дослідження та їх обговорення. За період 1987-2016 р.р. в області зареєстровано 6368 випадки ВІЛ-інфекції (включаючи дітей, народжених ВІЛ-позитивними жінками), в тому числі 1780 осіб із захворюванням на СНІД, 747 осіб з яких померло.

Поширеність ВІЛ-інфекції за даними РЕН щорічно зростає і становить 361,0 на 100 тис. нас. Станом на 01.01.2017 р. в області перебуває під медичним наглядом (МН) 3742 ВІЛ-інфікованих. Висока поширеність ВІЛ-інфекції у м. Прилуки (590,6 на 100 тис. нас.), м. Чернігові (518,9), Сновському (482,6), Талалаївському (451,9), Козелецькому (439,3), Новгород-Сіверському (434,0), Прилуцькому (384,1) районах (рис. 1).

Показник захворюваності на ВІЛ-інфекцію тривалий час мав тенденцію до зростання з 20,3 (2005 р.) до 48,1 на 100 тис. нас. (2014 р.). Протягом 2015-2016 рр. відмічається тенденція до зниження рівня захворюваності на ВІЛ (2015 р. – на 1,5%, 2016 р. – на 6% у порівнянні з попереднім роком).

54% всіх ВІЛ-інфікованих осіб проживає в трьох містах області: Чернігів, Ніжин, Прилуки. Епідемія ВІЛ-інфекції поступово поширюється у сільську місцевість (частка жителів села з загальної кількості ВІЛ-інфікованих, що перебувають під МН становить 2016 р. – 41%, 2005 р. – 29%).

Частка людей, які живуть з ВІЛ, та належать до активної диспансерної групи, в середньому протягом 2014-2016 років становить 78%.

У 2016 р. у ЗОЗ зареєстровано та взято під диспансерний нагляд 93% ВІЛ-інфікованих, виявлених за результатами лабораторних досліджень (2015 р. – 79%; 2013 р. – 67%). Разом з тим за даними РЕН тільки у 56% взятих під диспансерний нагляд у 2016 р. ВІЛ-інфекція виявлена протягом цього ж року.

Серед кумулятивної кількості зареєстрованих ВІЛ-інфікованих осіб усіх вікових груп за період 2005-2016 р.р. переважають чоловіки (53%). У зв'язку з активізацією в області статевого шляху інфікування ВІЛ частка жінок серед осіб з уперше в житті встановленим діагнозом ВІЛ-інфекція віком 15 років і старших збільшилася з 38,5% (2005 р.) до 51% (2016 р.).

У віковій структурі ВІЛ-інфікованих осіб спостерігається стала тенденція до збільшення частки осіб, старших 30 років з 51% (2009 р.) до 78% (2016 р.) і, відповідно, зменшення вікової групи до 29 років включно з 49 % (2009 р.) до 22% (2016 р.). Серед уперше зареєстрованих ВІЛ-інфікованих осіб віком до 30 років кількість жінок перевищувала кількість чоловіків, а після 30 років – навпаки. Щорічно відмічається зменшення захворюваності на ВІЛ серед людей, які вживають ін'єкційні наркотики (ЛВІН) у віковій групі 15-29 років включно (2010 рік – 36 осіб, 2012 – 27 осіб, 2016 – 9 осіб).

До 2008 р. епідемія в області розгорталась серед ЛВІН. Проте, темпи цього процесу поступово уповільнювались і відбулася зміна основного шляху інфікування: зареєстровані випадки ВІЛ-інфекції зі статевим шляхом інфікування перевищили рівень 50% у структурі шляхів інфікування серед дорослих (рис. 2).



Рис. 1. Поширеність та захворюваність на ВІЛ-інфекцію (на 100 тис. нас.)

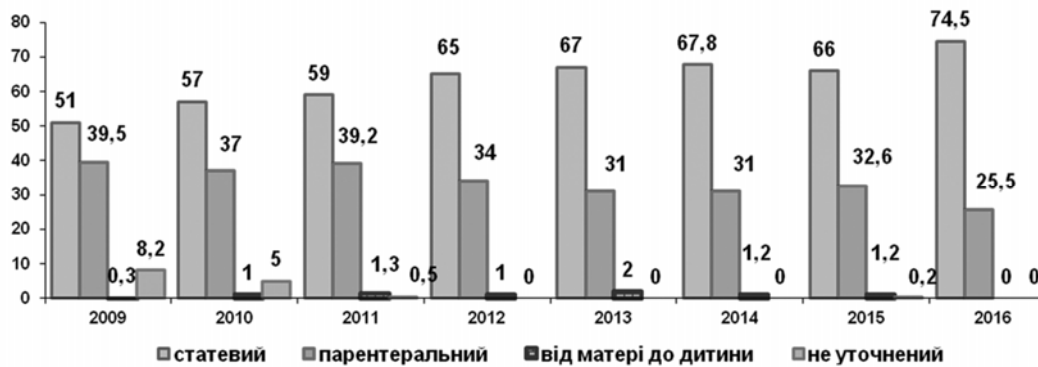


Рис. 2. Структура шляхів передачі ВІЛ – інфекції (%)

Частка ЛВІН серед офіційно зареєстрованих ВІЛ-інфікованих осіб поступово зменшується. Разом з тим рівень поширеності ВІЛ-інфекції серед ЛВІН протягом 2014-2016 рр. зростає, як за даними СЕМ, так і за даними неурядових організацій (НУО) які проводять біоповедінкові дослідження.

Станом на 01.01.2017 р. під МН в області перебуває 968 хворих на СНІД, поширеність СНІДу становить 93,4 на 100 тис. нас. Показник захворюваності на СНІД в області протягом 2009-2016 рр. зростає і становить 23,0 на 100 тис. нас. (2016 р.). Збільшується частка осіб, яких було взято на облік у III-IV клінічних стадіях ВІЛ-інфекції (2009 р. – 15,1%, 2016 р. – 56%). Реєструється пізнє виявленням ВІЛ-інфекції та несвоєчасне взяття ВІЛ-інфікованих під МН (у 18% осіб від взятих на облік вперше ВІЛ-інфекція була виявлена більш, ніж 5 років тому).

Протягом 2009-2016 рр. 544 особи померли від хвороб, зумовлених ВІЛ. Смертність від хвороб, зумовлених ВІЛ, збільшилася у 2,6 разів (2009 р. – 3,2 на 100 тис. нас., 2016 р. – 8,5 на 100 тис. нас.) (рис. 3).

Як і в попередні роки серед померлих переважають чоловіки (2016 р. – 64%; 2012 – 70%; 2009 – 82%). Збільшується частка осіб, померлих від СНІДу у віці старше 40 років (2016 р. – 48%, 2012 р. – 27%; 2010 – 20%).

У 2016 р. відмічається зростання рівня смертності від ко-інфекції ВІЛ/ТБ (2015 р. – 3,0 на 100 тис. нас., 2016 р. – 4,9 на 100 тис. нас.). Хворі на поєднану патологію ТБ/ВІЛ становлять 58% від усіх випадків смерті від СНІДу. З числа померлих у 2016 р. 70% осіб були поставлені на диспансерний протягом першого року від моменту виявлення антитіл на ВІЛ, 6% – у термін від 1 до 2 років включно, 13% – від 3 до 5 років включно; 11% – у термін через 5 і більше років. Залишається високим відсоток померлих ВІЛ-інфікованих осіб, що знаходились під МН менше року (42%). Уникають контактів з медичними працівниками, і у пізні терміни стають на диспансерний облік переважно ЛВІН (80% за даними реєстраційних карт).

Загальний рівень інфікованості населення на ВІЛ протягом 2013 – 2016 рр. дещо збільшився у порівнянні з 2015 р. (0,75%) і становить 0,97% у 2016 р (рис. 4).

Впродовж 2013-2016 рр. знижується рівень поширеності ВІЛ серед вагітних (2013 р. – 0,49%, 2016 р. – 0,42%) та серед донорів (2013 р. – 0,16%, 2016 р. – 0,11%). (Рис. 6)

Показник частоти передачі ВІЛ від матері до дитини в 2014 р. становив 3,2% та є найнижчим, починаючи з 2004 р.

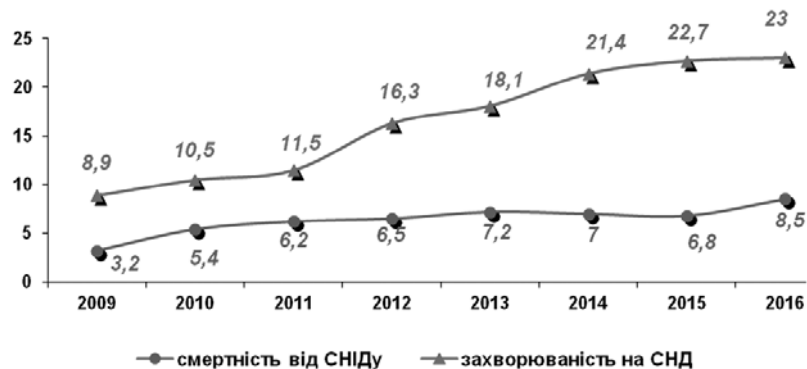


Рис. 3. Динаміка захворюваності на СНІД та смертності від СНІДу

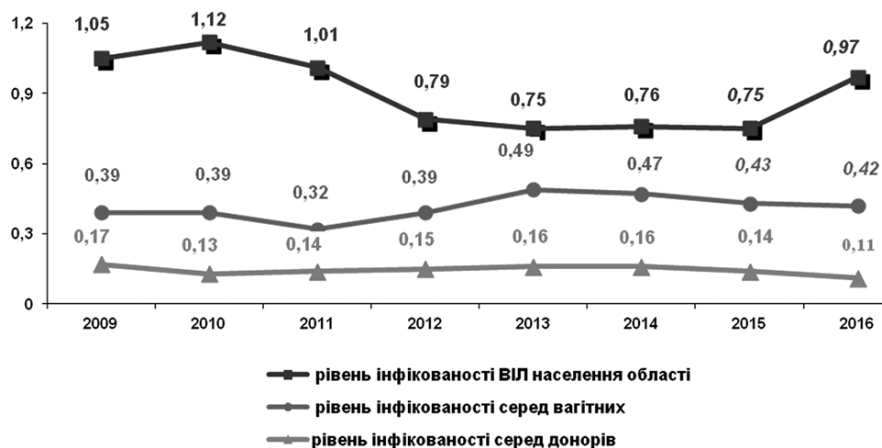


Рис. 4. Рівні інфікованості ВІЛ населення області, %

Висновки. Проведений аналіз дозволив визначити такі основні тенденції розвитку епідемії ВІЛ в області:

- ускладнення епідемічної ситуації щодо ВІЛ-інфекції відбувається внаслідок сумісного впливу на перебіг епідемії парентерального та статевих шляхів передачі збудника.
- епідемія ВІЛ-інфекції підтримується за рахунок ВІЛ-інфікованих ЛВІН. Збільшення випадків інфікування ВІЛ статевим шляхом може бути пов'язане з поширенням ВІЛ серед їхніх статевих партнерів – ЛВІН;
- епідемія ВІЛ-інфекції поступово поширюється у сільські населенні пункти;
- у віковій структурі ВІЛ-інфікованих осіб спостерігається стала тенденція до збільшення частки осіб, старших 30 років;
- протягом 2012-2014 рр. відмічалось зниження темпу приросту захворюваності на ВІЛ, а у 2015-2016 рр. зменшення рівня захворюваності на ВІЛ;

- спостерігається позитивна тенденція до зниження рівня поширеності ВІЛ серед вагітних та донорів;
- охоплення ВІЛ-позитивних осіб МН в області залишається на недостатньому рівні. Частка осіб, яких було взято на облік у III-IV клінічних стадіях ВІЛ-інфекції зростає.
- результатом пізнього звернення ВІЛ-позитивних осіб до ЗОЗ є зростання показників захворюваності на СНІД та смертності від СНІДу в області.
- відмічається зростання рівня смертності від ко-інфекції. Хворі на поєднану патологію ВІЛ/ТБ становлять 58% від усіх випадків смерті від СНІДу.

Перспективи подальших досліджень вбачаються у формуванні рекомендацій для розробки національної та регіональної програм протидії ВІЛ-інфекції/СНІД на 2019–2023 роки на основі отриманих даних.

References

1. Закон України «Про затвердження Загальнодержавної тиловий соціальної програми протидії ВІЛ-інфекції/СНІДу на 2014-2018 роки». Available from: <http://zakon0.rada.gov.ua/laws/show/1708-18> [Ukrainian]
2. *Национальная оценка ситуации с ВИЛ/СНІДу в Украине станом на початок 2013 р.* Київ, 2013. 6 с. [Ukrainian]
3. *Zvedeniy zvit «Otsinka vikonannya zahalnodержавної програми забезпечення профілактики ВІЛ-інфекції, лікування, догляду та підтримки ВІЛ-інфікованих і хворих на СНІД на 2009-2013 роки в Україні».* Київ, 2013. 7 с. [Ukrainian]
4. Декларация о приверженности делу борьбы с ВИЧ/СПИДом: резолюции S-26/2 специальной сессии Генеральной Ассамблеи ООН от 27 июня 2001 года [digital resource]. Available from: http://zakon3.rada.gov.ua/laws/show/995_846. [Russian]
5. *Otsenka natsionalnykh raskhodov v svyazi so SPIDom (ONRS): Klassifikatsiya i opredeleniya.* Obedinennaya programma ООН по ВИЧ/СПИДу (YuNEYDS), YuNISEF, VPP, PROON, YuNFPA, YuNODK, MOT, YuNESKO, VOZ, Vsemirnyi bank, 2009. 104 s. [Russian]

УДК 616.988: 578.828.6] -036.21 / .22 "312" (477.51) "2009/2016": 614.446: 353.1.001.12

СОВРЕМЕННЫЕ ТЕНДЕНЦИИ РАЗВИТИЯ ЭПИДЕМИИ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ В ЧЕРНИГОВСКОЙ ОБЛАСТИ

Кулицкая Т. А., Лысенко Г. В., Малюта А. Я., Томилко А. А., Масюк Л. А.

Резюме. Вопросы противодействия ВИЧ-инфекции/СПИДу является одним из приоритетных направлений государственной политики в сфере здравоохранения и социального развития и предметом между-

народных обязательств Украины в сфере противодействия ВИЧ-инфекции/СПИДу. Цель работы – оценить тенденции эпидемической ситуации по ВИЧ-инфекции/СПИДу в области.

Осложнения эпидемической ситуации по ВИЧ-инфекции происходит в результате совместного влияния на ход эпидемии парентерального и полового путей передачи возбудителя. Эпидемия ВИЧ-инфекции поддерживается за счет ВИЧ-инфицированных людей, употребляющих инъекционные наркотики. Увеличение случаев инфицирования ВИЧ половым путем может быть связано с распространением ВИЧ среди их половых партнеров – людей, употребляющих инъекционные наркотики.

Эпидемия ВИЧ-инфекции постепенно распространяется в сельские населенные пункты. В возрастной структуре ВИЧ-инфицированных наблюдается устойчивая тенденция к увеличению доли лиц старше 30 лет. В течение 2012-2014 гг. отмечалось снижение темпа прироста заболеваемости ВИЧ, а в 2015-2016 гг. снижение уровня заболеваемости ВИЧ. Наблюдается положительная тенденция к снижению уровня распространенности ВИЧ среди беременных и доноров. Охват ВИЧ-положительных лиц контролем в области остается на недостаточном уровне. Доля лиц, которые были взяты на учет в III-IV клинических стадиях ВИЧ-инфекции, растет. Результатом позднего обращения ВИЧ-позитивных лиц в учреждения здравоохранения является рост показателей заболеваемости СПИДом и смертности от СПИДа в области. Отмечается рост уровня смертности от ко-инфекции.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, СПИД.

UDC 616.988:578.828.6]-036.21/.22"312"(477.51)"2009/2016":614.446:353.1.001.12

Modern Trends in HIV Epidemic in Chernihiv Region

Kulitska T. O., Lysenko G. V., Maliuta O. Y., Tomylo O. A., Masiuk L. A.

Abstract. The issue of HIV/AIDS prevention is one of the priority directions of state policy in the spheres of health and social development. Moreover, it is the subject of Ukraine's international commitments in the field of AIDS counteraction.

Now Ukraine has no experience in complex evaluation of effectiveness of the regional programs of HIV/AIDS counteraction and their influence on the course of epidemic. As this area has a specific epidemic profile, we conducted the evaluation of tendencies of HIV/AIDS epidemic situation.

The purpose of the work is to assess the trends of HIV/AIDS epidemic situation in Chernihiv region.

Materials and methods. The approach to assessing regional HIV/AIDS preventive programs for 2009-2016 combines WHO recommendations, analysis of impact indicators, cascading analysis and conducted in desk research. To determine the trends of epidemiological indicators, the analysis and synthesis of data of gray surveillance, routine epidemiological surveillance, behavior monitoring and HIV prevalence among key population groups were performed based on the results of integrated bio-behavioral research, programmatic monitoring of the Alliance of Public Health (electronic SYREX database), forecasting the HIV / AIDS epidemic in SPECTRUM, special research for 2009-2016. The assessment of regional programs was carried out in cooperation with the public institution "Public Health Center of the Ministry of Health of Ukraine" and the Alliance of Public Health ICF, with financial support from the United States Centers for Disease Control and Prevention.

Results and discussion. The complication of the epidemic situation with HIV occurs as a result of a joint effect of parenteral and sexual ways of pathogen transmission. AIDS epidemic is supported by HIV-infected people who inject drugs. Increasing the incidence of HIV infection by sexual intercourse may be due to the spread of HIV among sexual partners with HIV. The HIV epidemic is gradually spreading to rural areas. In the age structure of HIV-infected person, there has been a tendency to increase the proportion of people over the age of 30. During 2012-2014 there was a decrease in the rate of HIV incidence, and in 2015-2016 there occurred the reduction in the incidence of HIV. There is a positive trend towards reducing the prevalence of HIV among pregnant women and donors. The coverage of HIV-positive people in the region remains insufficient. The proportion of people who came to health care institutions to get medical supervision in the IIIrd - IVth clinical stages of HIV is increasing.

Conclusion. The result of the late addressing of HIV-positive people to health care institutions is in HIV/AIDS incidence increasing in the region. There is a rise in the mortality rate from HIV/AIDS and from co-infections.

Keywords: HIV, AIDS.

Стаття надійшла 10.01.2018 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs03.03.140

УДК 616.24-002.5-015.8-07:577.2.088.7

Разнатовська О. М.¹, Камишний О. М.¹,
Ткачова О. Л.¹, Рохманова Н. А.², Кліменко А. В.²

ОЦІНКА РЕЗУЛЬТАТІВ ВПРОВАДЖЕННЯ GENOTYPE MTBDRPLUS V.2 ДЛЯ РАННЬОЇ ДІАГНОСТИКИ МУЛЬТИРЕЗИСТЕНТНИЙ ФОРМ ТУБЕРКУЛЬОЗУ У ЗАПОРІЗЬКІЙ ОБЛАСТІ

¹Запорізький державний медичний університет, Україна

²КЗ «Запорізький обласний протитуберкульозний клінічний диспансер», Україна

raxnatovskaya@gmail.com

Метою дослідження було провести оцінку отриманих результатів дослідження клінічних зразків мокротиння за допомогою тест-системи GenoType MTBDRplus v.2 з метою ранньої діагностики мультирезистентного туберкульозу у Запорізькій області.

Від 200 хворих з новими та повторними випадками захворювання на туберкульоз з наявністю бактеріовиділення отримано по 1 зразку мокротиння.

Діагностика резистентності до Rif в тесті GenoType MTBDRplus, v.2 була вища на 18%, ніж в тесті Genexpert MTB/RIF. Визначається висока частота мутації в гені *rpoB* (46,5%) та одночасно в 2 генах *katG* + *inhA* (34%). Мутації одночасно в 3 генах *rpoB* + *katG* + *inhA* діагностовано у 26,5% випадках. Чутливість тест-системи GenoType MTBDRplus, v.2 склала 97,2%, а специфічність – 85%.

В результаті проведених досліджень встановлено, що у хворих з новими та повторними випадками захворювання на туберкульоз з наявністю бактеріовиділення застосування тест-системи GenoType MTBDRplus, v.2 дає можливість на протязі 2-х діб встановити діагноз мультирезистентного туберкульозу у 37,5%.

Ключові слова: мультирезистентний туберкульоз, діагностика, GenoType MTBDRplus.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Стаття є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри фтизіатрії і пульмонології Запорізького державного медичного університету за грантом «Оцінка впровадження GenoType MTBDRplus для ранньої діагностики мультирезистентний форм туберкульозу у Запорізькій області, Україна» (термін 2016-2017 рр.). Матеріально-технічне забезпечення: Фонд Мер'є (Франція) на підставі меморандуму між ЗДМУ та Фондом Мер'є, (Франція), 2015.

Вступ. Мультирезистентний туберкульоз (МРТБ) – найбільш поширене інфекційне захворювання та сама несприятлива форма туберкульозу [12, 13]. В Україні визначається зростання кількості зареєстрованих випадків захворювання на МРТБ [2].

На сьогодні із молекулярно-генетичних методів діагностики туберкульозу в Україні широко використовується тест-система Genexpert MTB/RIF, яка дає змогу одночасно виявити наявність мікобактерій (МБТ) та визначити мутації гену в кодоні *rpoB*, який асоційований з резистентністю до рифампіцину (Rif) [1, 3, 6]. На тлі переваг даного тесту у швидкості його проведення (2 години), високій чутливості та специфічності, недоліком є те, що дослідити можна лише мокротиння або його осад та визначити стійкість МБТ тільки до Rif [12].

Тест-система Genotype® MTBRplus version (v.) 2 (Hain Lifescience GmbH, Germany) дозволяє швидко одночасно ідентифікувати *M. tuberculosis complex* та визначити мутації гену в кодоні *rpoB* (Rif) та мутацій генів в кодонах *katG* та *inhA*, які асоційовані з резистентністю до ізоніазиду [11]. Значною перевагою цієї тест-системи є можливість дослідити не лише мокротиння, а й бронхоальвеолярний змив, плевральну та спинномозкову рідини.

За даними літератури, діагностична чутливість Genotype® MTBRplus v. 2 складає 95-97%, а специфічність – 85-90% [5, 8]. Використання цієї тест-системи дозволяє скоротити час діагностики МРТБ, своєчасно та правильно визначитися з тактикою лікування, що є актуальним для нашої країни [7, 9].

Мета дослідження – провести оцінку отриманих результатів дослідження клінічних зразків мокротиння за допомогою тест-системи GenoType MTBDRplus v.2 з метою ранньої діагностики МРТБ у Запорізькій області.

Об'єкт і методи дослідження. Від 200 хворих з новими та повторними випадками захворювання на туберкульоз з наявністю бактеріовиділення отримано по 1 зразку мокротиння, який використувався для: мікроскопії, проведення тестів Genexpert MTB/RIF та GenoTypeMTBDRplus v.2, посівів на середовище Левенштейна-Йенсена з виділенням культур МБТ. Усі хворі обстежувалися і лікувалися у протитуберкульозних диспансерах Запорізької області.

Дослідження виконані з дотриманням основних положень «Правил етичних принципів проведення наукових медичних досліджень за участю людини», затверджених Гельсінською декларацією (1964-2013 рр.), ICH GCP (1996 р.), Директиви ЄЕС № 609 (від 24.11.1986 р.), наказів МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р., № 944 від 14.12.2009 р., № 616 від 03.08.2012 р. Кожен пацієнт підписував інформовану згоду на участь у дослідженні.

Деконтамінацію клінічних зразків проводили у мікробіологічній лабораторії III рівня КУ «Запорізький обласний протитуберкульозний клінічний диспансер» з використанням Eppendorf ThermoStat C (Germany). Виконання досліджень за допомогою тест-системи GenoType MTBDRplus, v.2 (Hain Lifescience GmbH, Germany) проводили у відділі молекулярно-генетичних досліджень кафедри мікробіології, вірусології та імунології ЗДМУ згідно інструкції виробника поетапно [10]: 1 етап – виділення ДНК із проб клінічних зразків проводився у DNA/RNA UV-Cleaner Box (Latvia) з використанням набору реагентів GenoLyse (Hain Lifescience GmbH, Germany), 2 етап – мультиплексна ампліфікація з використанням прибору T100™ Thermal Cycler (Bio-Rad, United States), 3 етап – гібридизація з використанням термошейкера Twincubator (Hain Lifescience GmbH, Germany). Результати оформлювали у вигляді протоколів.

Діагностичні параметри тест-системи GenoType MTBDRplus, v.2 розраховували за формулами [4]:

$$1) \text{ Чутливість тесту} = \frac{ІП}{ІП+ХН} \times 100,$$

$$2) \text{ Специфічність тесту} = \frac{ІН}{ІН+ХП} \times 100,$$

де ІП – кількість істинно позитивних результатів, ІН – кількість істинно негативних результатів, ХП – кількість хибнопозитивних результатів, ХН – кількість хибнонегативних результатів.

Результати дослідження оброблені сучасними методами аналізу на персональному комп'ютері з використанням статистичного пакету ліцензійної

програми «STATISTICA® for Windows 6.0» (Stat Soft Inc., № AXXR712 D833214FAN5). Нормальність розподілу кількісних ознак аналізували за допомогою тесту Шапіро-Уїлка. Параметри мали нормальний розподіл. Порівняння показників у групах здійснювали із застосуванням критерію Стюдента. Статистично значущою вважали різницю за $p < 0,05$. Усі тести були двобічними. Для визначення достовірних відмінностей між якісними показниками використовували непараметричні статистичні критерії (аналіз чотирипільних таблиць – критерій χ^2).

Результати дослідження та їх обговорення.

За допомогою тест-системи GenoType MTBDRplus, v.2 протестовано 200 клінічних зразків мокротиння від хворих, у яких встановлено бактеріовиділення, із них мікроскопічним методом бактеріовиділення діагностовано в 136 зразках (68%), а за допомогою тест-системи Genexpert MTB/RIF – в 200 зразках (100%).

В тесті Genexpert MTB/RIF в 57 зразках (28,5%) діагностовано Rif+, в 143 (71,5%) – визначалася чутливість до Rif (**рис. 1**). В тесті GenoType MTBDRplus, v.2 ізольована резистентність до H діагностувалася у 57 зразках (28,5%), ізольована резистентність до Rif – у 6 (3%), резистентність до HRif (мультирезистентність) – у 87 (43,5%), чутливими до HRif були 50 зразків (25%).

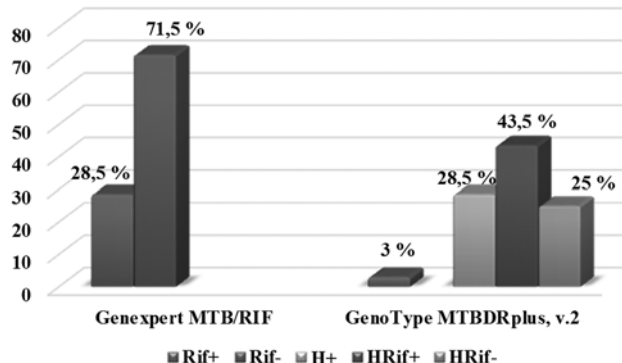


Рис. 1. Частота діагностики резистентності до H та Rif за допомогою тест-систем Genexpert MTB/RIF та GenoType MTBDRplus, v.2

Як бачимо, діагностика резистентності до Rif в тесті GenoType MTBDRplus, v.2 була достовірно вищою на 18%, ніж в тесті Genexpert MTB/RIF (93 (46,5%) проти 57 (28,5%) відповідно, $p < 0,001$). Збережена чутливість до антимікобактеріальних препаратів (АМБП) в тесті Genexpert MTB/RIF була достовірно вищою на 46,5%, ніж в тесті GenoType MTBDRplus, v.2 (71,5% проти 25 %, $p < 0,001$).

Проведено вивчення спектру генетичних мутацій до H та Rif (**рис. 2**).

Встановлено, що мутації в гені *groV*, який кодує лікарську стійкість (ЛС) до Rif (у тому числі й

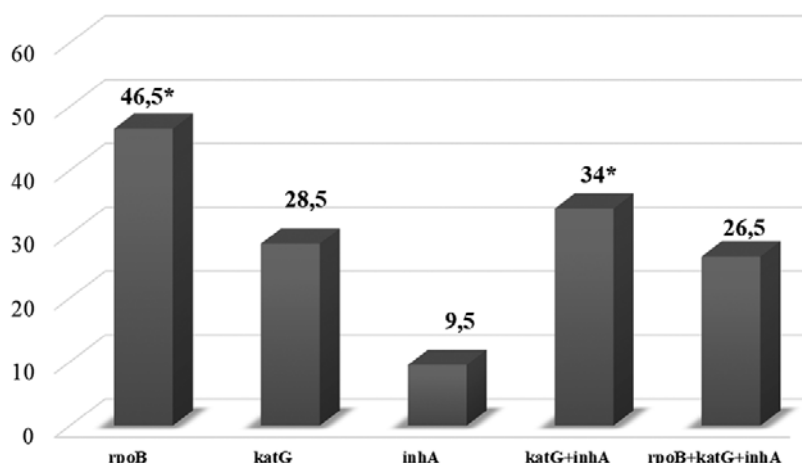


Рис. 2. Спектр генетичних мутацій до H та Rif, визначений за допомогою тест-системи GenoType MTBDRplus, v.2, %

мультирезистентних) визначалися у 93 зразках (46,5%), що було достовірно частіше, ніж інші мутації ($\chi^2=21,12$; $p<0,001$). Із кількості H-резистентних штамів (у тому числі й мультирезистентних) найбільшу кількість склали мутації одночасно в 2 генах

концентрації КСБ у мазку достовірно частіше за допомогою тест-системи GenoType MTBDRplus, v.2 діагностувалась мультирезистентність ($\chi^2=8,5$; $p<0,05$), ніж ізольована резистентність до H чи Rif та чутливість зразків до HRif.

Таблиця – Розподіл клінічних зразків, у яких методом мікроскопії мазка були визначені КСБ, за їх концентрацією та резистентністю до H та Rif

Концентрація КСБ у мазку (n)	Ізольована резистентність до H		Ізольована резистентність до Rif		Резистентність до HRif		Чутливі зразки до HRif	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
1-9 КСБ (n=18)	6	33,3	2	11,1	8	44,5	2	11,1
1+ (n=56)	16	28,6	0	0	19	33,9	21	37,5
2+ (n=20)	5	25,0	0	0	8	40,0	7	35,0
3+ (n=42)	12	28,6	1	2,4	16	38,1	13	30,9
Всього (n=136)	39	28,7	3	2,2	51	37,5*	43	31,6

Примітка: * – достовірна відмінність показника ($p<0,05$).

При порівнянні результатів тест-системи GenoType MTBDRplus, v.2 і абсолютних концентрацій на середовищі Левенштейна-Йенсена встановлено, що чутливість і специфічність тест-системи GenoType MTBDRplus, v.2 для H склала 95,8% і 88% відповідно, для Rif – 97,8% і 95,8%. В цілому чутливість і специфічність тест-системи GenoType MTBDRplus, v.2 склала 97,2% і 85% відповідно.

Висновки

1. Діагностика резистентності до Rif в тесті GenoType MTBDRplus, v.2 була вища на 18%, ніж в тесті Genexpert MTB/RIF (46,5% проти 28,5%, $p<0,001$).
2. При використанні тест-системи GenoType MTBDRplus, v.2 у Запорізькій області визначається достовірно висока частота мутації в гені *rpoB* (46,5%) та мутації одночасно в 2 генах *katG* + *inhA* (34%). При цьому, мутації одночасно в 3 генах *rpoB* + *katG* + *inhA* діагностовано у 26,5% випадках.

3. Незалежно від концентрації КСБ у мазку достовірно частіше діагностується мультирезистентність (37,5%), ніж ізольована резистентність до H (28,7%) чи Rif (2,2%) та чутливість зразків до HRif (31,6%).
4. Чутливість тест-системи GenoType MTBDRplus, v.2 склала 97,2 %, а специфічність – 85 %.
5. Таким чином, при тому, що проведення тестів GenoType MTBDRplus, v.2 складніше, ніж Genexpert MTB/RIF, самі тести більш чутливі. У хворих з новими та повторними випадками захворювання на туберкульоз з наявністю бактеріовиділення застосування тест-системи GenoType MTBDRplus, v.2 дає можливість на протязі 2-х діб встановити діагноз МРТБ у 37,5 % випадків та своєчасно розпочати цим пацієнтам оптимальний режим АМБТ.

Перспективи подальших досліджень. В подальшому планується проведення досліджень у ранній діагностиці мультирезистентних форм туберкульозу.

References

1. Barbova AI, Zhurylo OA, Zherebko NM, Chayka AO. *Poryadok vykorystannya molekulyarno-henetychnykh metodiv u laboratoriyakh z diahnozyky tuberkulozu v Ukraini: metodychni rekomendatsiyi*. Kyiv, 2014. 17 s. [Ukrainian]
2. Borovyk SP. Multyrezystentnyi tuberkuloz: aktualni pytannya vedennya khvorykh, mizhnarodni pidkhody ta natsionalnyi dosvid [digital resource]. *Ukrainskyi medychnyi chasopys*. 2015 [tsytovano 2015 Kvit. 06]. Available from: <http://www.umj.com.ua/article/85659/multyrezystentnij-tuberkuloz-aktualni-pitannya-vedennya-xvorix-mizhnarodni-pidxodi-ta-nacionalnij-dosvid>. [Ukrainian]
3. Zhurylo OA, Barbova AI, Cherenko SO., Popova KYe, Pavlenko OM, Chayka AO. *Alhorytm diahnozyky khimioresyztentnoho tuberkulozu z kompleksnym vykorystanniam heno- ta fenotypichnykh metodiv v bakteriologichnykh laboratoriyakh protytuberkuloznykh zakladiv Ukrainy: metodychni rekomendatsiyi*. Kyiv. 2013. 21 s. [Ukrainian]
4. Ignateva O. A. *Lekarstvennaya ustoychivost shtammov Mycobacterium tuberculosis i optimizatsiya diagnosticheskikh algoritmov na primere Samarskoy oblasti* [dissertatsiya]. Samara: Samar gos un-t; 2015. 157 s. [Russian]
5. Nikolaevskiy VV, Balabanova YaM, Mironova SA, Kontsevaya IS, Ignateva OA, Chinkova YuD, i dr. Chuvstvitelnost i spetsifichnost molekulyarnogeneticheskoy test-sistemy Hain MTBDRplus dlya ekspress-diaagnostiki lekarstvennoy chuvstvitelnosti mikobakteriy tuberkuleza na materiale mokroty. *Problemy tuberkuleza i bolezney legkikh*. 2010; 4: 28-34. [Russian]
6. Raznatovska OM, Mikhaylova AO, Kostenko IA. Effektivnost Genexpert MTB/RIF u bolnykh s novymi sluchayami i retsidivami tuberkuleza legkikh. *Aktualnaya infektologiya*. 2015; 2: 55-7. [Russian]
7. Raznatovskaya EN, Khudyakov GV, Gritsova NA. Molekulyarno-geneticheskie metody diagnostiki i ikh ispolzovanie vo ftiziatrii. *Suchasni medichni tekhnologiyi*. 2016; 2: 63-71. [Russian]
8. Fedorin IM, Nikolaevskiy VV, Balabanova YaM, Malamanova NA, Mironova SA, Ignateva OA, i dr. Chuvstvitelnost i spetsifichnost molekulyarno-geneticheskoy test-sistemy Hain MTBDRplus dlya ekspress- diagnostiki lekarstvennoy chuvstvitelnosti mikobakteriy tuberkuleza na materiale mokroty. *Problemy tuberkuleza i bolezney legkikh*. 2010; 4: 28-34. [Russian]
9. Filatova OV, Boyko MG. Rol genetichnykh doslidzhen v likuvanni tuberkulozu. *Visnik problem biologiyi i meditsini*. 2013; 2 (99): 221-3. [Ukrainian]
10. *GenoType® MTBDRplus*. Instruction for Use. Hain Lifescience. Nehren, Germany. 2009. 144 p.
11. Kipiani M, Mirtskhulava V, Tukvadze N, Magee M, Blumberg HM, Kempker RR. Significant clinical impact of a rapid molecular diagnostic test (Genotype MTBDRplus assay) to detect multidrug-resistant tuberculosis. *Clin Infect Dis*. 2014; 59 (11): 1559-66. PMID: 25091301. PMCID: PMC4357804. doi: 10.1093/cid/ciu631.
12. World Health Organization. Automated real-time nucleic acid amplification technology for rapid and simultaneous detection of tuberculosis and rifampicin resistance: Xpert MTB/RIF assay for the diagnosis of pulmonary and extrapulmonary TB in adults and children. *WHO/HTM/TB/2013.16*. 2013. 79 p.
13. World Health Organization. The use of molecular line-probe assay for the detection of resistance to second-line anti-tuberculosis drugs. WHO expert group meeting report Geneva: February 2013. *WHO/HTM/TB/2013.01*. 2013. 52 p.

УДК 616.24-002.5-015.8-07:577.2.088.7

ОЦЕНКА РЕЗУЛЬТАТОВ ВНЕДРЕНИЯ GenoTypeMTBDRplus v.2 ДЛЯ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ МУЛЬТИРЕЗИСТЕНТНЫХ ФОРМ ТУБЕРКУЛЕЗА В ЗАПОРОЖСКОЙ ОБЛАСТИ

*Разнатовская Е. Н., Камышный А. М., Ткачева Е. Л.,
Рохманова Н. А., Клименко А. В.*

Резюме. Цель исследования – провести оценку полученных результатов исследования клинических образцов мокроты с помощью тест-системы GenoTypeMTBDRplus, v.2 с целью ранней диагностики мультирезистентного туберкулеза в Запорожской области.

От 200 больных с новыми и повторными случаями заболевания туберкулезом с наличием бактериовыделения получено по 1 образцу мокроты.

Диагностика резистентности к Rif в тесте GenoType MTBDRplus, v.2 была выше на 18%, чем в тесте Genexpert MTB/RIF. Определяется высокая частота мутации в гене *rpoB* (46,5%) и одновременно в 2 генах *katG* + *inhA* (34%). Мутации одновременно в 3 генах *rpoB* + *katG* + *inhA* диагностировано у 26,5% случаев. Чувствительность тест-системы GenoTypeMTBDRplus, v.2 составила 97,2%, а специфичность – 85%.

В результате проведенных исследований установлено, что у больных с новыми и повторными случаями заболевания туберкулезом с наличием бактериовыделения применение тест-системы GenoTypeMTBDRplus, v.2 дает возможность в течение 2-х суток установить диагноз мультирезистентного туберкулеза в 37,5 %.

Ключевые слова: мультирезистентный туберкулез, диагностика, GenoTypeMTBDRplus.

UDC 616.24-002.5-015.8-07:577.2.088.7

Evaluation of the Results of GenoTypeMTBDRplus v.2 Implementation for the Early Diagnosis of Multi-Resistant Forms of Tuberculosis in Zaporizhzhia Region

**Raznatovska O. M., Kamyshny O. M., Tkacheva O. L.,
Rochmanova N. A., Klimenko A. V.**

Abstract. The article is a fragment of the research work of the Department of Phthisiology and Pulmonology of the Zaporizhzhia State Medical University under the grant "Evaluation of the results of GenoTypeMTBDRplus v.2 implementation for the early diagnosis of multi-resistant forms of tuberculosis in Zaporizhzhia region, Ukraine" (2016-2017). Logistics: Merrier Foundation (France) on the basis of a memorandum between Zaporizhzhia State Medical University and Merrier Foundation (France), 2015. Multidrug resistant tuberculosis (MDRTB) is the most common infectious disease and the most unfavorable form of tuberculosis. The GenoTypeMTBDRplus v.2 provides rapid identification of the *M. tuberculosis* complex and the detection of gene mutations in *rpoB* (Rif) codon and mutations in the *katG* and *inhA* codons that are associated with isoniazid resistance.

Study objective is to evaluate the obtained results of the study of clinical specimens of sputum using GenoTypeMTBDRplus v.2 test system for the early diagnosis of MRTB in Zaporizhzhia region.

Study object and methods. 200 patients with new and repeated cases of tuberculosis with the presence of bacterial excretion provided one sputum sample each which was used for microscopy, Genexpert MTB/RIF and GenoTypeMTBDRplus v.2 tests, cultures on the Levenstein-Jensen medium with MBT cultures. The decontamination of clinical specimens was carried out in the microbiological laboratory of the III level of Municipal Establishment "Zaporizhzhia Regional Tuberculosis Clinical Dispensary" using Eppendorf ThermoStat C (Germany). Study was carried out using the GenoTypeMTBDRplus test system v.2 (Hain Lifescience GmbH, Germany) in the department of molecular genetic research of the Department of Microbiology, Virology and Immunology of the Zaporizhzhia State Medical University in accordance with the stepwise manufacturer's instructions.

Study results. The diagnosis of resistance to Rif in the GenoTypeMTBDRplus, v.2 test was higher by 18% than in the Genexpert MTB/RIF test (46,5% versus 28,5 %, $p < 0,001$). When using the GenoTypeMTBDRplus, v.2 test system in Zaporizhzhia region, a significantly higher mutation rate in the *rpoB* gene (46,5%) and simultaneous mutations in the 2 genes of *katG* + *inhA* (34%) are determined. In this case, simultaneous mutations in 3 genes of *rpoB* + *katG* + *inhA* are diagnosed in 26,5% of cases. Irrespective of the concentration of acid-resistant bacteria in the smear, the multidrug resistance (37,5%) is significantly more likely to be diagnosed compared with isolated resistance to isoniazid (28,7%) or rifampicin (2,2%) and sensitivity of the samples (31,6%). The sensitivity of the GenoTypeMTBDRplus test system, v.2 is 97,2%, and the specificity is 85%.

Conclusions. Thus, performance of GenoTypeMTBDRplus, v.2 tests is more complicated than Genexpert MTB/RIF, and the tests are more sensitive. In patients with new and repeated cases of tuberculosis with the presence of bacteria, the use of GenoTypeMTBDRplus, v.2 test system provides 2 days to diagnose MDRTB in 37,5% of cases and to start the optimal treatment of antimycobacterial therapy in a timely manner for these patients.

Keywords: multidrug resistant tuberculosis, diagnosis, GenoTypeMTBDRplus.

Стаття надійшла 26.02.2018 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs03.03.145

УДК 616.988:578.828.6]-078-082-084-036.21/22:614.254(477.51):"2009/2016":614.446:353.1.001.12

Томилко О. А.¹, Куліцька Т. О.¹, Лисенко Г. В.¹, Масюк Л. А.²

КОНСУЛЬТУВАННЯ І ТЕСТУВАННЯ НА ВІЛ – ОДИН З КЛЮЧОВИХ НАПРЯМКІВ ПРОГРАМНИХ ЗАХОДІВ У ЧЕРНІГІВСЬКІЙ ОБЛАСТІ

¹КЗ «Обласний центр з профілактики та боротьби зі СНІДом», Чернігів, Україна²Проект «Метіда», МБФ «Альянс громадського здоров'я», Київ, Україна

miochernigov@gmail.com

Збільшення доступу та масштабів тестування для встановлення діагнозу ВІЛ-інфекції для осіб, які зазнають високого ризику інфікування ВІЛ, є пріоритетним профілактичним заходом протидії ВІЛ-інфекції. Мета – оцінити результативність впроваджених послуг консультування та тестування на ВІЛ в Чернігівській області.

Пізнє виявлення ВІЛ-інфекції у стадії СНІДу свідчить про недосконалу роботу закладів охорони здоров'я в частині своєчасного виявлення та взяття під медичний нагляд. Зменшилася кількості обстеження ключових груп населення. Спостерігається збільшення частки осіб з позитивним результатом тестування на ВІЛ серед працівників комерційного сексу та чоловіків, які мають секс з чоловіками, проти зменшення – серед людей, які вживають ін'єкційні наркотики, та засуджених. Достатнє охоплення консультуванням та тестуванням на ВІЛ хворих на туберкульоз, донорів та вагітних. Послуги консультування та тестування на ВІЛ швидкі тести надають ВІЛ-сервісні громадські організації області, однак ефективність переадресації залишається низькою. Послуги консультування та тестування на ВІЛ є недостатньо інтегрованими та синергічними з іншими медичними та ВІЛ-послугами. Збільшується відсоток осіб з позитивним результатом тестування взятих під медичний нагляд, однак переважно за рахунок осіб, з раніше встановленим діагнозом. Послуги з консультування та тестування на ВІЛ практично не надаються на первинному рівні надання медичної допомоги та для мешканців сільської місцевості. До надання послуг з консультування та тестування на ВІЛ залучені 3 ВІЛ-сервісних громадських організацій. Зменшилося фінансування на придбання тест-системи для діагностики ВІЛ-інфекції, що не відповідає епідеміологічному та соціально-економічному контексту області. Фактичне фінансування послуг з консультування та тестування на ВІЛ не відповідало запланованому у 2016 р. Кількість підготовлених фахівців, що надають послуги з консультування та тестування на ВІЛ є недостатньою.

Ключові слова: ВІЛ-інфекція, СНІД, консультування та тестування на ВІЛ.

Постановка проблеми та її зв'язок із важливими науковими чи практичними завданнями. З метою виявлення регіональних потреб щодо послуг консультування та тестування на ВІЛ (далі – КІТ) для надання обґрунтованих рекомендацій до формування національної та регіональної програм, проведена оцінка впроваджених у Чернігівській області програм протидії ВІЛ-інфекції/СНІДу. Вона є важливим кроком у розробці національної та регіональної програм протидії ВІЛ-інфекції/СНІДу на 2019–2023 роки, які повинні відповідати стратегії ЮНЕЙДС [5] щодо прискорення заходів у відповідь на ВІЛ/СНІД.

Вступ. В Україні спостерігається друга за величиною епідемія ВІЛ-інфекції серед країн Східної Європи та Центральної Азії [4]. Сучасний стан розвитку епідемії ВІЛ-інфекції в Україні характеризується високою активністю прихованого компонента епідемічного процесу, котрий формується за рахунок не діагностованих хворих на ВІЛ-інфекцію [3]. Тестування на ВІЛ є відправною точкою для багатьох заходів профілактики ВІЛ-інфекції та має важливе значення для доступу до допомоги та лікування. Низький рівень доступу до КІТ призводить до пізнього звернення та діагностики [2]. Збільшення доступу та масштабів тестування для встановлення діагнозу ВІЛ-інфекції для осіб, у кого він залишається невідомим, особливо для груп населення, які зазнають високого ризику інфікування ВІЛ, є пріоритетним профілактичним заходом, спрямованим на подолання негативних наслідків епідемії ВІЛ-інфекції [1].

Мета роботи – оцінити результативність впроваджених послуг КІТ в Чернігівській області для формування рекомендацій до розробки національної та регіональної програм протидії ВІЛ-інфекції/СНІД на 2019-2023 роки.

Матеріали та методи дослідження. Підхід до оцінки поєднав рекомендації ВООЗ, аналіз

індикаторів впливу, каскадний аналіз та здійснений у форматі кабінетного дослідження. Проведений аналіз сероепідмоніторингу (далі – СЕМ), рутинного епідеміологічного нагляду, моніторингу поведінки та поширеності ВІЛ-інфекції серед ключових груп населення (далі – КГН) за результатами інтегрованих біоповедінкових досліджень, програмного моніторингу МБФ «Альянс громадського здоров'я» (електронна база даних SYREX) за 2009-2016 роки. Оцінка здійснювалася фахівцями КЗ «Обласний центр з профілактики та боротьби зі СНІДом у співпраці з ДУ «Центр громадського здоров'я МОЗ України» та МБФ «Альянс громадського здоров'я» за фінансової підтримки Центрів США з контролю та профілактики захворювань.

Результати дослідження та їх обговорення.

Чи проводять заходи, які виконуються, до змін?

Одним із ключових напрямків роботи служби СНІДу в області є забезпечення доступу населення до послуги КІТ, як основного компонента програм профілактики, лікування, догляду і підтримки ВІЛ-

інфікованих осіб та хворих на СНІД. Безоплатний доступ до послуги забезпечено з 2008 р. для усіх верств населення.

Щороку кількість осіб, які перебувають під медичним наглядом (МН) в області збільшується і починаючи з 2009 р. зросла більше ніж в 2 рази (2009 р. – 1734 осіб, 2016 р. – 3542) (рис. 1).

Рівень охоплення КІТ населення впродовж 2009-2016 р. зменшився на 60%, а захворюваність за даними РЕН за останні три роки - на 14 %. Зменшення кількості обстежень пов'язано з більш якісним підходом до направлень на тестування з акцентом на КГН (рис. 2).

Рівень охоплення тестуванням серед людей, які вживають ін'єкційні наркотики (ЛВІН) починаючи з 2013 р. збільшився за рахунок активного включення обстежень швидких тестів (ШТ) як ЗОЗ так і неурядових організацій (НУО), рівень виявлення ВІЛ-інфекції серед ЛВІН зменшувався з 24,9% (2009 р.) до 1,8% (2016 р.). Зростає кількість ВІЛ-інфікованих ЛВІН, які стають під МН з 919 осіб (2009 р.) до 1417 осіб (2016 р.).



Рис. 1. Охоплення тестуванням та захворюваність на ВІЛ

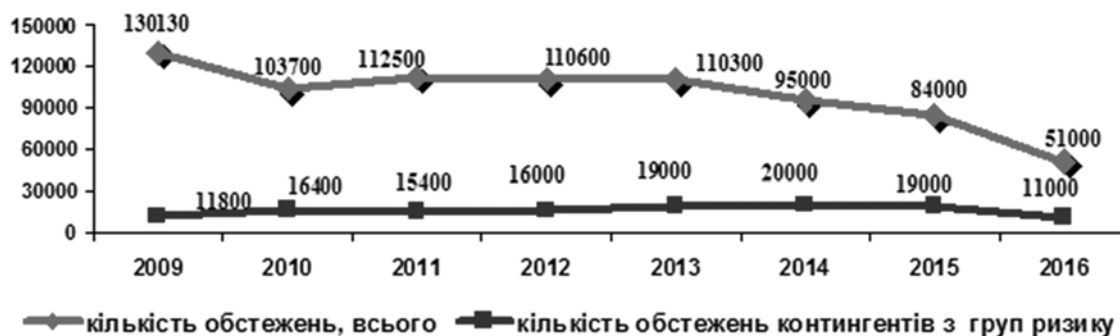


Рис. 2. Динаміка обстеження на ВІЛ населення області 2009-2016 рр.

Збільшується частка людей, які живуть з ВІЛ (ЛЖВ) взятих на диспансерний облік від виявлених лабораторно (2009 р. – 30%, 2016 р. – 93%). Частка осіб, яких було взято на облік у III-IV клінічній стадії ВІЛ-інфекції, серед нових випадків ВІЛ-інфекції мала негативну тенденцію до зростання з 45% (2013 р.) до 56% (2016 р.), що пов'язано з пізнім виявленням ВІЛ-інфекції, а також з несвоєчасним взяттям ВІЛ-інфікованих під МН.

У більшості випадків чоловіки, які мають секс з чоловіками (ЧСЧ) та РКС приховують свою приналежність до цих КГН та реєструються під іншими кодами. Частка осіб працівників комерційного сексу (ПКС) та ЧСЧ з позитивним результатом тестування на ВІЛ серед загальної кількості осіб з позитивним результатом тестування на ВІЛ за останні два роки має тенденцію до збільшення (ПКС – з 0,18% до 0,24%, ЧСЧ – з 0,18% до 0,49%). Частка осіб з позитивним результатом тестування на ВІЛ засуджених в цілому має тенденцію до зниження з 16,0% (2009 р.) до 5,1% (2016 р.). Зберігається тенденція до зменшення осіб з позитивним результатом тестування на ВІЛ серед ЛВІН серед загальної кількості осіб з позитивним результатом тестування з 19,8% (2009 р.) до 11,7% (2016 р.) за даними СЕМ.

Чи охоплені потрібні люди?

Домінуючим шляхом передачі ВІЛ-інфекції в області з 2008 р. є статевий шлях: для жінок – з 2007 р., для чоловіків – з 2013 р. (рис. 3).

Кількість осіб, обстежених за кодом 105.2 (особи, які надають сексуальні послуги за винагороду) збільшилась з 4 (2013 р.) до 310 осіб (2015 р.). За даними біоповедінкових досліджень показник поширеності серед РКС низький і складає 2,9% (2015 р.). Враховуючи відсутність в області НУО, які надають послуги РКС, не можливо говорити про достовірність даних щодо виявлення ВІЛ-позитивних РКС та їх залучення до медичних та профілактичних ВІЛ-послуг.

Значну епідемічну значимість останнім часом набуває група ЧСЧ, яка за розрахунковими даними складає 1850 осіб. У 2015 р. за даними СЕМ у ЗОЗ з 6 обстежених виявлено 1 ВІЛ-інфіковану особу, у 2016 р. – з 3 обстежених виявлено 2, що в значній мірі пов'язано з прогалинами у якості консультування, у т.ч. при постановці на диспансерний облік, що не дозволяє визначити ймовірний шлях інфікування. Але жодна особа з виявлених не взята під МН в області.

Відсоток ЛВІН, охоплених тестуванням на наявність антитіл до ВІЛ, зростав (2009 р. – 22,5%, 2013 р. – 64,5%), а в 2015 р. знизився до 40,4%. Відсоток ПКС, охоплених КІТ у 2009 р., становив 59,1%, у 2015 р. знизився до 19,3%. ВІЛ-сервісні проекти щодо надання профілактичних послуг ПКС в області не впроваджувалися. Відсоток ЧСЧ, охоплених КІТ зріс з 12,5% (2011 р.) до 89,7% (2015 р.).

Частка засуджених, охоплених КІТ у 2013 та 2016 р. становила 31%, з найменшим показником у 2014 р. (9,9%), пов'язаним з тестуванням тільки вперше прибулих до установ пенітенціарної системи у зв'язку із зменшенням фінансування. Відсоток хворих на ТБ, охоплених КІТ, в загальній структурі КІТ зріс з 3,9% (2014 р.) до 25,9% (2016 р.), що є наслідком широкого впровадження заходів протидії ВІЛ у закладах фтизіатричної служби. Одночасне встановлення туберкульозу та ВІЛ-інфекції реєструвалося у 51% у 2016 р. (2015р. – 38%; 2014 р. – 44%). Частка КІТ, проведених серед вагітних жінок за період 2009-2016 рр. коливається в межах 16-36%. Частка КІТ, проведених серед донорів крові за період 2009-2016 рр. коливається в межах 16-22%.

На підвищення рівня охоплення КІТ для встановлення діагнозу ВІЛ на більш ранніх стадіях спрямовані послуги КІТ за ініціативою медичного працівника при зверненні за допомогою в ЗОЗ (70% тестувань в області).



Рис. 3. Структура шляхів передачі ВІЛ-інфекції, %

Чи виконуються ці заходи в достатньому обсязі?

Система КІТ забезпечує широке охоплення послугами з добровільного КІТ багатьом групам серед загального населення, а кількість тестувань починаючи з 2009 р. складала від 10% (2009 р.) до 7% (2016 р.) від загального населення області.

У 22 районних та 6 міських лікарнях функціонують кабінети «Довіра»/кабінети, які надають послуги з тестування на ВІЛ. У 2009-2013 рр. кількість обстежень на ВІЛ-інфекцію майже не змінювалась і становила близько 11000 осіб, при цьому кількість тестувань осіб з КГН зросла з 11750 (2009 р.) до 19000 (2013 р.). Загальна кількість протестованих осіб зменшилася з 95500 (2014 р.) до 51000 (2016 р.), що пов'язано зі зменшенням фінансування на закупівлю тест-систем. Частка протестованих КГН складає 21% 2016 р.).

Впродовж 2014-2015 рр. був впроваджений Проект «Фінансування і управління у системі охорони здоров'я» (HFG Україна) за фінансування USAID. Під час його впровадження на базі закладів первинної медико-санітарної допомоги у м. Ніжин і м. Прилуки, Бобровицькому та Чернігівському районах сімейними лікарями проконсультовано та протестовано ШТ 6428 осіб та виявлено 54 позитивних результатів, з них 60% з КГН.

З використанням ШТ впродовж 2014-2016 рр. виявлено 109 позитивних результатів. Завдяки спільній роботі лікарів ПМСД, кабінетів «Довіра» ЦРЛ та ЦМЛ, ОЦПБ зі СНІДом 29 особам призначено антиретровірусну терапію (АРТ), 21 особа виявлена в початковій стадії і не потребує лікування, решта – проходять дообстеження. 23% осіб, які пройшли тестування і отримали позитивний результат не стали на облік в ЗОЗ. Зважаючи на те, що з більшої частини ЦРЛ доставка біоматеріалу для визначення антитіл до ВІЛ здійснюється в середньому 1 раз на декілька тижнів, хворі на момент надходження результату тестування на ВІЛ вже є виписаними зі стаціонару та у подальшому не отримують інформацію про результат тестування на ВІЛ.

Пацієнти з позитивними результатами ШТ не завжди звертаються до центрів СНІДу для проведення тестування для підтвердження цих результатів, що свідчить про низьку якість КІТ та неефективну систему переадресування. Після перенаправлення НУО до ЗОЗ звернулося для підтвердження діагнозу у 2016 р. 63% осіб (2015 р. – 44%), з них стали під МН 48% осіб (2015 р. – 33%).

Кількість післятестових консультувань становить 55% (2010 р.) – 77% (2016 р.) від загальної кількості проведених тестувань. Близько третини осіб не звертаються за результатами свого тестування на ВІЛ.

Чи виконуються ці заходи правильно?

Існує позитивна динаміка взяття під МН протягом звітного року осіб з позитивним результатом підтверджувального тестування на ВІЛ (2014 р. – 42,5%, 2016 р. – 49,9%). Зростає частка осіб з позитивним результатом тестування до кількості осіб, яких було взято під МН (2009 р. – 31,3, 2016 р. – 92,7). Показник взяття під МН забезпечується за рахунок осіб, у яких ВІЛ-інфекція була виявлена у минулих роках і вони були взяті під МН у III-IV клінічних стадіях, що пов'язано з пізнім зверненням ВІЛ-інфікованих осіб до ЗОЗ.

Акцент у діяльності мережі ЗОЗ щодо КІТ зроблений на роботу з КГН. Після КІТ у кабінетах «Довіра» центру СНІДу 90% осіб звертаються за результатами тестування, у інших ЗОЗ – 26%. При проведенні КІТ медичні працівники не завжди уточнюють інформацію щодо можливості гомосексуального шляху інфікування, що призводить до недоврахування випадків інфікування ВІЛ, пов'язаних із статевими стосунками між чоловіками.

Послуги з КІТ для мешканців сільської місцевості надаються на первинному рівні надання медичної допомоги у Чернігівському, Бобровицькому районних і Ніжинському, Прилуцькому міських Центрах ПМСД.

В області існує система супервізії КІТ, фахівці центру СНІДу здійснюють наставницькі візити до ЦРЛ та ЦМЛ.

Для КГН послуги з КІТ в області надають 3 ВІЛ-сервісних НУО, які працюють з ЛВІН та ЧСЧ. Впродовж 2014-2015 р. питаннями здоров'я і соціально-психологічної підтримки, протидії дискримінації ЧСЧ займалася БО «Точка опори», з 2015 р. – БО «Гей Альянс». Проводиться тестування із застосуванням ШТ пересувною мобільною амбулаторією ГО «Відродження нації» в 9 районах області. Але робота НУО здійснюється переважно в обласному центрі і для достатнього охоплення КГН профілактичними послугами необхідно залучення нових партнерів або розширення сфери діяльності існуючих НУО в усіх районах області.

В 2015-2016 рр. 10-15% обстежень здійснюється за допомогою ШТ, які закуповуються ЗОЗ.

Чи заходи, які виконуються, є релевантними?

Впродовж 2009-2015 рр. область була забезпечена тест-системами для діагностики ВІЛ-інфекції. Тестування на ВІЛ загального населення здійснюється за рахунок місцевого бюджету, донорів та вагітних – за рахунок державного бюджету. У 2016 р. фінансування з місцевого бюджету для закупівлі тест-систем зменшилось і складало 69,1% від запланованого. Необхідні реагенти закупалися за рахунок коштів ГО «Відродження нації».

У кабінетах «Довіра» та КІЗ укомплектовано 75% посад лікарів та 83% медичних сестер. У 8 кабінетах Довіра/КІЗ штатні посади лікарів та медичних сестер зовсім не передбачені. У рамках Проекту HFG Україна підготовлено 65 лікарів на циклі «КІТ на ВІЛ для сімейних лікарів» та 72 медичні сестри. 40% сільських населених пунктів області не мають медичних закладів, тому послуги КІТ там не надаються.

Висновки. Впровадження тестування ШТ покращує доступ КГН до послуг КІТ, що сприяє більш ранньому встановленню діагнозу ВІЛ-інфекції та своєчасного початку профілактичних заходів та лікування. Пізнє виявлення ВІЛ-інфекції у стадії СНІДу свідчить про зрілість епідемії та недосконалу роботу ЗОЗ в частині своєчасного виявлення та взяття під МН. Спостерігається збільшення частки осіб з позитивним результатом тестування на ВІЛ серед ПКС та ЧСЧ, проти зменшення серед ЛВІН та засуджених. Зменшилася кількості обстеження КГН. ЛВІН та ПКС гірше поінформовані про свій ВІЛ-статус, відсоток охоплення тестуванням цих КГН зменшився. Спостерігається позитивна динаміка охоплення КІТ пацієнтів фтизіатричної служби. Найкраще охоплені тестуванням донори та вагітні жінки. Послуги КІТ ШТ надають ВІЛ-сервісні ГО області, у тому числі пересувною мобільною амбулаторією ГО «Відродження нації», однак ефективність переадресації залишається низькою, про що

свідчить високий відсоток втрат пацієнтів. В рамках впровадження Проекту HFG Україна сімейні лікарі 4 районів пройшли навчання із застосування ШТ і впроваджують їх на рівні первинної ланки. 90% ЦРЛ та ЦМЛ закуповують ШТ для проведення тестування на ВІЛ пацієнтам.

Послуги КІТ є недостатньо інтегрованими та синергічними з іншими медичними та ВІЛ-послугами. Збільшується відсоток осіб з позитивним результатом тестування взятих під МН, однак переважно за рахунок осіб, з раніше встановленим діагнозом. Послуги з КІТ практично не надаються на первинному рівні надання медичної допомоги та для мешканців сільської місцевості. До надання послуг з КІТ залучені 3 ВІЛ-сервісних ГО.

Не відповідає епідеміологічному та соціально-економічному контексту області придбання тест-системи для діагностики ВІЛ-інфекції. Не забезпечено регулярні поставки тест-систем для обстеження вагітних та донорів. Фактичне фінансування послуг з КІТ не відповідало запланованому у 2016 р. Кількість підготовлених фахівців, що надають послуги з КІТ є недостатньою.

Перспектива подальших досліджень вбачається у формуванні рекомендацій щодо послуг КІТ для розробки національної та регіональної програм протидії ВІЛ-інфекції/СНІД на 2019-2023 роки на основі отриманих даних.

References

1. VIL-infektsiya v Ukraini. *Inform Byul.* 2016; 47. [Ukrainian]
2. *Dumki, otsinki ta upodobannya pidlittiv shchodo konsultuvannya i testuvannya na VIL.* Kyiv, 2015. 6 s. [Ukrainian]
3. Harmonizovaniy zvit Ukraini pro dosyahnutiy prohres u zdiysnenni natsionalnikh zakhodiv u vidpovid na epidemiyu SNIDu (garpr Ukraine), 2012-2014. Available from: <https://phc.org.ua/uploads/documents/ab1ccb/3c54bc491a41b37-b8bb8625d29037e1d.pdf> [Ukrainian]
4. Harmonizovaniy zvit Ukraini pro dosyahnutiy prohres u zdiysnenni natsionalnikh zakhodiv u vidpovid na epidemiyu SNIDu, 2015. Available from: http://www.unaids.org/sites/default/files/country/documents/UKR_narrative_report_2016.pdf [Ukrainian]
5. Stratehiya YuNEYDS na 2016-2021 hh. «Uskorenie mer dlya prekrashcheniya epidemii SPIDa», Available from: http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/unaids_strategy_2016-2021_ru.pdf [Russian]

УДК 616.988:578.828.6]-078-082-084-036.21/.22:614.254(477.51):"2009/2016":614.446:353.1.001.12

КОНСУЛЬТИРОВАНИЕ И ТЕСТИРОВАНИЕ НА ВИЧ – ОДНО ИЗ КЛЮЧЕВЫХ НАПРАВЛЕНИЙ ПРОГРАММНЫХ МЕРОПРИЯТИЙ В ЧЕРНИГОВСКОЙ ОБЛАСТИ

Томилко А. А., Кулицька Т. А., Лысенко Г. В., Масюк Л. А.

Резюме. Увеличение доступа и масштабов тестирования для установления диагноза ВИЧ-инфекции для лиц, подвергающихся высокому риску инфицирования ВИЧ, является приоритетным профилактическим мероприятием противодействия ВИЧ-инфекции. Цель работы – оценить результативность внедренных услуг консультирования и тестирования на ВИЧ в Черниговской области.

Позднее выявление ВИЧ-инфекции в стадии СПИДа свидетельствует о несовершенной работе учреждений здравоохранения в части своевременного выявления и взятия под медицинское наблюдение. Уменьшилось количество обследования ключевых групп населения. Наблюдается увеличение количества лиц с положительным результатом тестирования на ВИЧ среди работников коммерческого секса и мужчин, имеющих секс с мужчинами, и уменьшения – среди людей, употребляющих инъекционные

наркотики, и осужденных. Достаточный охват консультированием и тестированием на ВИЧ больных туберкулезом, доноров и беременных. Услуги консультирования и тестирования на ВИЧ, быстрые тесты предоставляют ВИЧ-сервисные общественные организации области, однако эффективность переадресации остается низкой. Услуги консультирования и тестирования на ВИЧ недостаточно интегрированы и синергичны с другими медицинскими и ВИЧ-услугами. Увеличивается процент лиц с положительным результатом тестирования взятых под медицинское наблюдение, однако преимущественно за счет лиц, с ранее установленным диагнозом. Услуги по консультированию и тестированию на ВИЧ практически не предоставляются на первичном уровне оказания медицинской помощи и для жителей сельской местности. К предоставлению услуг по консультированию и тестированию на ВИЧ привлечены 3 ВИЧ-сервисных общественных организаций. Уменьшилось финансирование на приобретение тест-системы для диагностики ВИЧ-инфекции – оно не соответствует эпидемиологическому и социально-экономическому контекстам области. Фактическое финансирование услуг по консультированию и тестированию на ВИЧ не соответствовало запланированному в 2016. Количество подготовленных специалистов, оказывающих услуги по консультированию и тестированию на ВИЧ недостаточно.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, СПИД, консультирование и тестирование на ВИЧ.

UDC 616.988:578.828.6]-078-082-084-036.21/.22:614.254(477.51):"2009/2016":614.446:353.1.001.12

Counseling and Testing for HIV as One of the Key Program Activities in Chernihiv Region

Tomylo O. A., Kulitska T. O., Lysenko G. V., Masiuk L. A.

Abstract. Increasing access and scale of testing people with high risk of HIV infection is the priority preventive measure to counteract HIV.

The purpose of the work is to evaluate the effectiveness of the implemented services in the Chernihiv region.

Materials and methods. The approach to the evaluation combined WHO recommendations, analysis of impact indicators, cascading analysis and implemented in desk research. An analysis of seroepidemiological surveillance, behavior monitoring and HIV prevalence among key population groups based on the results of integrated bio-behavioral research, programmatic monitoring of the Alliance of Public Health, ICF (SYREX electronic database) during 2009-2016. The assessment was carried out by specialists of the Regional Center for AIDS Prevention and AIDS in cooperation with the Center for Public Health of the Ministry of Health of Ukraine and the Alliance of Public Health ICF with the financial support of the United States Centers for Disease Control and Prevention.

Results and discussion. The proportion of convicts covered by the counseling and testing for HIV in 2013 and 2016 was 31%, with the smallest indicator in 2014 (9.9%) associated with testing only for the first time arriving to penitentiary institutions due to the funding decrease. The percentage of TB patients covered by the counseling and testing in its overall structure increased from 3.9% (2014) to 25.9% (2016), which is the result of widespread implementation of HIV prevention measures in the phthisiatric health care institutions. The simultaneous establishment of tuberculosis and HIV infection was recorded at 51% in 2016 (by 2015 - 38%, in 2014 - 44%). The proportion of counseling and testing among pregnant women in the period of 2009-2016 ranges from 16-36%. The share of counseling and testing for HIV conducted among blood donors for the period of 2009-2016 ranges from 16-22%.

The late detection of HIV in the AIDS stage indicates the inadequate work of health care institutions in terms of timely detection and taking them under medical supervision. There is an increase in the proportion of people with positive results in HIV testing among MSDs and MSM, and the decrease among IDUs and convicts. There is a sufficient coverage of patients with tuberculosis, donors and pregnant women by counseling and testing. Counseling and testing services are provided by HIV-service NGOs of the region, but the redirection efficiency remains low. Counseling and testing services are not well-integrated and synergistic with other medical and HIV services. The percentage of people with a positive test results is increased, but mainly due to people with a previously diagnosed HIV.

Conclusion. The services of counseling and testing for HIV are not practically provided at the primary level of medical care provision, especially for the inhabitants of the country side. 3 HIV-service NGOs provide counseling and testing services in the region. The funding of purchasing the test system for HIV diagnosis was reduced, which does not correspond to the epidemiological and socio-economic context of the region. The present financing of counseling and testing services was not in line with the planned in 2016. The number of trained specialists to provide counseling and testing services is inadequate.

Keywords: HIV infection, AIDS, counseling and testing for HIV.

Стаття надійшла 10.01.2018 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs03.03.151

УДК 612.7:159.944.4-053.9

Веґа Р.¹, Попель С. Л.², Страшко Є. Ю.³

ЗМІНИ СТРУКТУРНОЇ СКЛАДНОСТІ РУХОВИХ ЗАВДАНЬ У ВИКЛАДАЧІВ ПОХИЛОГО ВІКУ В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД РІВНЯ ПСИХОЕМОЦІЙНОГО СТРЕСУ

¹Дослідницький проект «Сприяння здоров'ю в аптеках на думку пацієнтів +60»,
Зелена Гура, Польща

²Прикарпатський національний університет імені Василя Стефаника,
Івано-Франківськ, Україна

³ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія», Полтава, Україна

popelsergij@gmail.com

У роботі аналізувалися показники треморометрії, стрес-тесту, стресостійкості і тимчасові параметри виконаних у максимально швидкому темпі простого періодичного та структурованого в часі темпінг-тесту у праворуких викладачів похилого віку вищого навчального закладу. Показано, що у викладачів 70-75 років, на відміну від викладачів у віці 61-65 років, максимальний темп руху залежить від структурної складності темпінг-тесту, що залежить від рівня психоемоційної стійкості їх організму. Ці дані узгоджуються з результатами тестування при треморометрії, яка статистично вірогідно збільшується з віком і при виражених ознаках психоемоційного стресу. Наявність більш високих абсолютних значень продуктивності роботи при тестуванні різних рухових завдань у викладачів з високим рівнем стресостійкості свідчить про стійкість нервових процесів необхідних для виконання рухових завдань різної складності як часового, так і просторового характеру. Результати дослідження вказують на те, що абсолютне значення максимально швидкого темпу виконання темпінг-тесту визначається складним поєднанням центральних і нейром'язових факторів, відмінність в темпі виконання двох (і більше) видів рухових завдань різної тимчасової або серійної складності можна цілком віднести до різниці в характері їх центрального управління. Отримані результати вказують на те, що після досягнення 70 років відбувається якісна

зміна в характері центрального управління швидкими періодичними рухами кисті.

Ключові слова: рухові завдання, психоемоційний стрес, вікова динаміка, похилий вік.

Зв'язок з науковими планами, роботами, темами. Робота є частиною комплексної науково-дослідної теми кафедри теорії та методики фізичної культури і спорту Прикарпатського національного університету імені Василя Стефаника на 2013-2017 рр. «Фізичне виховання різних груп населення в системі засобів підвищення якості життя та рівня рекреаційної активності» (номер державної реєстрації 0113U002430).

Вступ. Погіршення стану соматичного здоров'я – одна з головних, існуючих на сьогодні, проблем суспільства [6, 19, 24]. Це питання особливо гостро стосується викладачів похилого віку (ВПВ), які зазнають найбільшого негативного впливу факторів нерационально організованого режиму робочого дня у вищих навчальних закладах (ВНЗ). У зв'язку з цим їх організм знаходиться під постійним впливом факторів психоемоційного стресу (ПЕС), що було показано в цілому ряді публікацій [1, 7, 14]. Тому, у сучасних умовах моніторинг стану психомоторних функцій організму ВПВ є актуальним завданням, яке необхідно вирішити з метою визначення шляхів корекції рівня моторики у цього контингенту населення.

Результати дослідження В. П. Зайцева і співавт. [1], С. Л. Попеля і співавт. [6], О. В. Федорюка і співавт. [7, 8], вказують на те, що вивчення порушень, які виникають у нервовій системі ВПВ в умовах сучасної інтенсифікації процесу викладання у ВНЗ, має не тільки теоретичне, але й велике прикладне значення. Провідна роль кори головного мозку і підкоркових центрів та їх взаємодія у процесі регуляції рухових функцій організму при напруженій діяльності, в тому числі і розумового характеру, загальновідома [3, 4]. При цьому поза увагою широкого кола науковців залишаються питання про вплив систематичного психоемоційного навантаження на порушення функціонального стану периферійного нейромоторного апарату у ВПВ [8, 20].

Відомо, що інтенсивна розумова діяльність істотно впливає на процеси управління моторними функціями [23]. Особливо це важливо у такої категорії населення як викладачі вищих навчальних закладів у віці 61-75 років. У цих людей з часом спостерігається акумулятивний ефект тривалого ПЕС [2, 9, 14]. При цьому, більшість авторів [20, 23, 24] підкреслює ключову роль невідповідності між психоемоційними навантаженнями та моторними можливостями організму людини, що дозволяє використовувати тестування рухових функцій в якості маркерів ПЕС.

Виконання темпінг-тесту в максимально швидкому темпі широко використовується в різних галузях наукових досліджень в якості базового показника регуляції швидкості перебігу моторних процесів [4, 10, 15]. Порушення моторики є одним з шляхів реалізації стрес-факторів і є найбільш поширеним серед людей інтелектуальної праці, що часто проявляється у вигляді синдрому хронічної втоми [8]. На думку В. Наппа-Pladdy [13], його поява пов'язана з розвитком неврозу центральних регуляторних центрів вегетативної нервової системи та зумовлене пригніченням діяльності зони головного мозку, що відповідає за гальмівні процеси у моторних центрах. Провокуючими факторами є незбалансоване розумове та емоційне навантаження при низькому рівні рухової активності ВПВ [6, 20].

Однак, досліджень впливу факторів ПЕС на регуляцію швидкості та координацію моторних процесів у ВПВ не проводилося.

Мета роботи – вивчити вплив психоемоційного стресу на зміни показників моторики кисті при виконанні різних рухових завдань у викладачів похилого віку.

Матеріали та методи дослідження. У 118 правовуких ВПВ чоловічої статі Прикарпатського національного університету імені Василя Стефаника у віці 61-75 років співставлялися інтервали між сусідніми рухами виконаними в максимальному

темпі і за рахунок рухливості у променево-зап'ястному суглобі правої руки при простому періодичному темпінг-тестуванні (ППТ) та структурованого в часі періодичного темпінг-тесту (СЧПТ), що складається з розділених подовженим проміжком часу груп по три удари на клавіатурі в кожній групі. Тестування виконувалось на приладі "Діагност-1" (ХАІ-Медика, Харків, Україна).

З усієї вибірки для подальшого аналізу були відібрані такі ВПВ, які успішно виконали обидва рухові завдання. Ця група складалася з 85 ВПВ, з яких 19 ВПВ були у віці 61 рік ($61,5 \pm 0,27$), 18 ВПВ мали 63 роки ($63,4 \pm 0,32$), 16 ВПВ – 64 роки ($58,7 \pm 0,24$), 8 ВПВ – 65 років ($65,8 \pm 0,36$), 9 ВПВ – 68 років ($68,4 \pm 0,51$), 8 ВПВ – 70 років ($70,2 \pm 0,14$), 4 ВПВ – 73 роки ($73,5 \pm 0,32$) і 3 викладачі мали 75 років ($75,6 \pm 0,41$).

Для реєстрації результатів темпінг-тесту використовувалася комп'ютерна програма, яка давала можливість вимірювати з точністю до мілісекунди моменти часу, в які відбувалося замикання і розмикання контакту на клавіші.

Аналіз результатів виконання ППТ проводився шляхом обчислення медіанного значення інтервалу (I) між сусідніми стовпчиками, які відповідали окремому натисканню клавіші. Аналіз СЧПТ полягав в автоматичному знаходженні груп потрібних рухів ($I_{1,2,3}$) за допомогою спеціальної програми.

На наступному етапі за отриманими для кожного викладача множинної сукупності потрібних груп ударів оцінювалося медіанне значення кожного з трьох інтервалів: довгого інтервалу, що розділяє потрібні групи, і двох коротких, які знаходяться в межах однієї такої потрібної групи ударів.

Для візуалізації відмінності залежних величин I і $I_{1,2,3}$ за результатами дослідження проводили аналіз дисперсії двох змішаних факторів з повторними вимірами (rmANOVA). Як міжіндивідуальний фактор був взятий діапазон 61-75 років (ВІК), а в якості внутрішньоіндивідуального – показники тривалості інтервалів при різних видах темпінг-тестування (ТЕСТ).

Рівень ПЕС визначали за методикою Вайсмана [2], аналізуючи результати анкетування за опитувальником "Оцінка професійного стресу", де 15 балів – низький рівень стресу, 30 балів – нижче середнього, 45 балів – середній, 70 балів – вище середнього, 75 балів і вище – високий рівень стресу.

Рівень стресостійкості організму визначали за допомогою стрес-тесту [7]. Визначаються стандартизовані показники: стресостійкість, пропускна здатність та імпульсивність. Оцінка проводиться за такою градацією: 60-99 ум.од. – низький рівень, 100-125 ум.од. – середній, 126-150 ум.од. – високий рівень стресостійкості.

Методика визначення точності моторної реакції визначалася за результатами тесту «Треморометрія» за способом Т. В. МIRONENKO [5].

Від кожного учасника 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 результатів дослідження проводили за допомогою SPSS 15.0, програмне забезпечення Excel 2003. Для параметричного аналізу був використаний t-критерій Стюдента при нормальному розподілі даних, а статистичну значимість відмінностей в непараметричних варіантах оцінювали за допомогою показника Манна-Уїтні. Описові статистичні дані для змінних з нормальним розподілом задаються як арифметичне середнє (M) і стандартна помилка середнього ($\pm m$). Відмінності з вірогідністю (p) нижче 0,05 вважалися статистично значимими.

Результати дослідження та їх обговорення.

Аналіз результатів темпінг-тестування ВПВ з низьким рівнем ПЕС показав, що внутрішні інтервали I_2 і I_3 за схемою СЧПТ не мають вірогідної різниці один від одного ні в одній з вікових груп (t-тест для пов'язаних вибірок у всіх випадках $p > 0,5$). Тому для подальшого аналізу використовувалися середні значення внутрішніх інтервалів $I_{1,2,3} = 0,5 \times (I_2 + I_3)$.

Дані про вікову залежність величин I та $I_{1,2,3}$ у ВПВ з низьким рівнем ПЕС представлені на **рис. 1 а**.

Вони свідчать, що обидві величини збільшуються з віком. При цьому у ВПВ у 61 і 63 роки інтервал $I_{1,2,3}$ менший, ніж I . Однак після досягнення віку 68 років відмінності у тривалості цих інтервалів зникають.

Така залежність підтверджується результатами проведеного двохфакторного дисперсійного аналізу з повторними вимірами. Високо значимими виявилися як ефекти обох факторів – фактора «ТЕСТ» ($F(1,214) = 8,623$, $p = 0,003$) і фактора «ВІК» ($F(6,241) = 39,529$, $p < 0,0005$), – так і їх взаємодія «ВІК-ТЕСТ» ($F(6,452) = 8,345$, $p < 0,0005$).

Проведений post hoc аналіз показав, що інтервал $I_{1,2,3}$ менший від інтервалу I на 82,8 мс у ВПВ віком 61 років ($t(56) = 4,375$, $p < 0,0005$), на 54,5 мс у 63-64 роки ($t(64) = 4,011$, $p < 0,0005$) і тільки на 22,8 мс у 65-68 років ($t(76) = 3,242$, $p = 0,001$). У ВПВ іншого віку вірогідно значимі відмінності були відсутні ($p > 0,5$).

Однофакторний дисперсійний аналіз тривалості інтервалу I в залежності від кількості років підтвердив, що отриманий при вихідному аналізі основний ефект фактора «ВІК» пов'язаний не тільки з швидкими віковими змінами $I_{1,2,3}$ але й притаманний також для ППТ ($F(6,267) = 29,473$, $p < 0,0005$). Подальші парні порівняння між викладачами різного віку показали, що тривалість I практично однакова і така ж сама у групі ВПВ 61-64 років (143,8 мс і 136,9 мс, відповідно; $p = 0,762$), але при цьому значимо відрізняється від такої у всіх ВПВ старших за 65 років (всі $p < 0,005$).

У ВПВ з високим рівнем ПЕС спостерігається дещо інша картина у співвідношенні тривалості інтервалів I та $I_{1,2,3}$ в залежності від віку. Встановлено, що у таких ВПВ при збереженій тенденції до менших значень інтервалу $I_{1,2,3}$, спостерігається їх різка перевага над інтервалами I після 74 років (**рис. 1 б**).

На думку A. Laurence et al., [16], J. Miller et al., [18], і C. Seegelke et al., [27], зменшення темпу ППТ може бути пов'язано з переходом від осциляторних до дискретних рухів, що обумовлено порушенням упорядкованого управління окремими рухами.

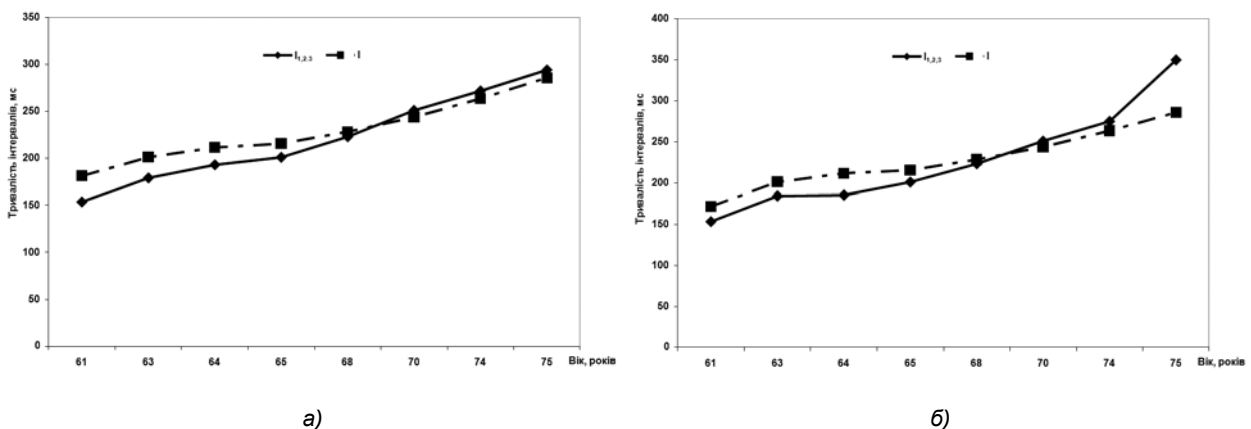


Рис. 1. Залежність тривалості інтервалу від віку викладачів при виконанні ППТ (I_R) і середнього арифметичного тривалості двох внутрішніх інтервалів при виконанні СЧПТ ($I_{1,2,3}$)

У табл. 1 наведені значення показників «Стрес-тесту» у ВПВ з різним рівнем виконання ППТ і СЧПТ.

Таблиця 1 – Показники «Стрес-тесту» у викладачів похилого віку з різним рівнем виконання темпінг-тесту

Показники	Рівень виконання темпінг-тесту		
	високий	середній	низький
Стресостійкість (ум. од.)	128,6	114,5*	98,3*
Пропускна здатність (ум. од.)	1,3	1,2	1,1
Імпульсивність(ум. од.)	0,04	-0,02*	-0,14*

Примітка: * – $p < 0,05$ – у порівнянні з попередньою групою викладачів.

Аналіз цих даних вказує, що незалежно від віку спостерігається тісний прямопропорційний кореляційний зв'язок ($r=0,83$) між швидкістю рухів і ступенем стресостійкості. Подібна залежність виявляється відносно взаємозв'язку між рівнем виконання ППТ і пропускною здатністю (відповідно $r=0,78$). При цьому між рівнем виконання СЧПТ та імпульсивністю встановлено середній оберненопропорційний зв'язок (відповідно $r = -0,59$).

Саме такий перехід спостерігається у ВПВ з вираженими ознаками ПЕС, що подібне до виконання циклічного варіанту завдання Фіттса при низьких значеннях індексу важкості виконання рухового завдання [12, 28, 29].

Наявність вірогідних відмінностей за показниками пропускної здатності та імпульсивності за результатами «Стрес-тесту» свідчить також про високий кореляційний взаємозв'язок ($r=0,81$) з рівнем тестування статичного і динамічного тремору (табл. 2).

Так, при треморометрії спостерігається своєрідна тенденція до збільшення статичного тремору у ВПВ з низьким рівнем виконання ППТ і СЧПТ при

значному його зменшенні у ВПВ з середнім та високим рівнем стресостійкості.

Виграш в темпі виконання руху у ВПВ, що не мають ознак ПЕС виникає в силу того, що у них спостерігаються синусоїдальні рухи [11, 31, 33]. В цьому випадку, весь цикл повністю реалізується за рахунок лише одного субпідрядного руху [22]. Тоді, як для ВПВ більш старшого віку при такому переході закон руху стає близьким до варіативно-дискретного, що характерно при психоемоційній нестабільності [17, 21, 26].

Показники динамічного тремору гірші, ніж статичного, особливо у ВПВ після 65 років з низьким рівнем виконання ППТ. Показники динамічного тремору у ВПВ 70-75 років з низьким рівнем ПЕС у порівнянні з викладачами 61-68 років на 25,4% вищі, з середнім рівнем – на 29,2%, тоді як у ВПВ з високим рівнем ПЕС цей показник збільшується на 34,2% ($p < 0,05$).

Незалежно від віку коефіцієнт продуктивності при треморометрії у ВПВ з високим рівнем ПЕС нижчий при більш високих результатах за кількістю дотиків і часу виконання тестування – відповідно на 7,8%, 26,9% і 34,4% ($p < 0,05$). Подібні зміни спортерігали також інші автори [25, 26, 32].

Час, протягом якого викладачі з низьким рівнем ПЕС виконували тест на 15,7% більший, ніж у ВПВ з високим рівнем рівнем ПЕС ($p < 0,05$). При цьому викладачі з низьким рівнем ПЕС витрачали його на 4,9% менше, ніж викладачі з середнім рівнем і на 10,4%, ніж викладачі з високим низьким рівнем ПЕС ($p < 0,05$). На це також вказує R. Sunder et al., [30], які досліджували моторні реакції у вчителів після стресових ситуацій в школі.

Коефіцієнт продуктивності у ВПВ 56-65 років залежно від рівня ПЕС становить 0,54-0,51 ум.од., у 70-75 років відповідно – 0,53-0,47 ум.од. Він більший у ВПВ з високим рівнем виконання простого і СЧПТ на 9,8 % порівняно з викладачами, які мають середній рівень і на 5,9 % порівняно з викладачами з низьким рівнем виконання темпінг-тесту ($p < 0,05$).

Таблиця 2 – Показники тесту «Статичний та динамічний тремор» у викладачів похилого віку з різним рівнем ПЕС в залежності від швидкості виконання темпінг-тесту ($M \pm m$)

Швидкість виконання темпінг-тесту	висока	середня	низька	висока	середня	низька
	Рівень ПЕС					
	Низький			Високий		
Показники						
Статичний тремор						
Кількість дотиків	6,8±0,56	7,1±0,73*	7,9±0,81*	8,9±0,73	9,3±0,81*	9,6±0,84*
Динамічний тремор						
Кількість дотиків	8,5±0,47	9,2±0,44*	10,6±0,52*	9,6±0,42	11,8±0,56*	12,9±0,73*
Час, с	14,6±0,72	15,3±0,77*	16,1±0,73*	14,7±0,69	15,9±0,75*	16,8±0,86*
Коефіцієнт продуктивності	0,54±0,05	0,53±0,03	0,51±0,03*	0,53±0,05	0,52±0,02	0,47±0,01*

Примітка: * – $p < 0,05$ – у порівнянні з попередньою групою викладачів.

Висновки

1. Для викладачів 61-75 років з високим рівнем психо-емоційного стресу характерний низький рівень виконання темпінг-тесту при високому ступені статичного і динамічного тремору, а також низький рівень продуктивності та ефективності виконання рухових завдань, ступінь прояву яких збільшується з віком. При цьому спостерігається поступове зниження рівня регуляції моторними процесами, що вказує на низьку адаптацію організму викладачів похилого віку до сучасних умов праці у вищих навчальних закладах.
2. У викладачів похилого віку з високим рівнем стресостійкості спостерігається більш якісний прояв операційного мислення під час виконання рухових завдань різної складності, що свідчить про наявність вірогідних відмінностей за показниками стрес-тесту та треморометрії між різними віковими групами і рівнем психоемоційного стресу. Наявність більш високих абсолютних значень продуктивності роботи при тестуванні різних рухових завдань у викладачів з високим рівнем стресостійкості свідчить про стійкість нервових процесів необхідних для здійснення моторної функції.
3. Встановлена закономірність взаємозв'язків між різними показниками при виконанні рухових завдань вказує на те, що чим нижчий рівень виконання цих завдань при темпінг-тесті і треморометрії, тим більш низька стресостійкість організму і більш високий рівень психоемоційного напруження. Все це відображає характер адаптаційної "ціни" за мобілізацію резервних запасів організму викладачів похилого віку в умовах психоемоційного стресу.

Перспективи подальших досліджень полягають у визначенні чутливості організму викладачів до ускладнення часової організації темпінг-тесту після впровадження реабілітаційно-рекреаційних та оздоровчих програм розроблених в гериатричних центрах Європи.

References

1. Zaytsev VP, Manucharyan SV, Kramskoy SI. Osnovnye polozheniya fizicheskoy rekreacii v vysshem uchebnom zavedenii. *Fizicheskoe vospitanie studentov*. 2010; 1: 46-8. [Russian]
2. Kupriyanov RV. *Psikhodiagnostika stressa*. Kazan: KNITU; 2012. 212 s. [Russian]
3. Kurganskiy AV, Kurganskaya ME. Vozrastnye izmeneniya prostranstvenno-vremennoy struktury prostykh graficheskikh dvizheniy, vypolnyaemykh tsiklicheski v maksimalnom tempe. Soobshchenie I. Uvelichenie tempa dvizheniy svyazano s umensheniem chisla subdvizheniy v tsikle. *Fiziologiya cheloveka*. 2011; 37 (1): 1-11. [Russian]
4. Kurganskiy AV. O vozrastnykh zakonornostyakh ispolzovaniya sensornoy informatsii v organizatsii dvizheniy. *Fiziologiya cheloveka*. 2014; 40 (5): 115-22. [Russian]
5. Patent 29277A Ukraine, MKI A61V5/11. Sposib viznachennya tremoru / Mironenko TV; № 29042235; zayavl. 30.04.1998; opubl. 16.10.2000, Byul. № 5. 5 s. [Ukrainian]
6. Popel SL. Obgruntuvannya efektnosti form i zasobiv fizichnoyi rekreaciyi dlya vikladachiv pokhilogo viku. *Problemi aktivizatsiyi rekreaciyino-ozdorovchoyi diyalnosti naselennya: Mat-li Kh Vseukr nauk-prakt konf z mizhnar uchastyu, 12–13 travnya 2016 r*, Lviv: zb statey. Lviv: LDUFK, 2016. s. 258–61. [Ukrainian]
7. Fedoryuk OV. Korektsiya psikhofiziologichnogo stanu lyudey pokhilogo viku v protsesi rekreaciyino-rukhovoyi diyalnosti: avtoref. dis. ... kand. nauk physical education and sport, Abstr. PhD. (Physical Education and Sport). Ivano-Frankivsk: Prikarpat'skiy natsionalniy universitet imeni Vasilya Stefanyaka; 2016. 172 s. [Ukrainian]
8. Fedoryuk OV. Sindrom khronichnoyi vtomi i bazoviy vidpochinok lyudey pokhilogo viku. *Visnik Prikarpat'skogo universitetu. Seriya: Fizichna kultura*. 2013;18: 281–287. [Ukrainian]
9. Aoki T, Kinoshita H. Temporal and force characteristics of fast double-finger, single-finger and hand tapping. *Ergonomics*. 2001; 44 (15): 1368–83. <https://doi.org/10.1080/00140130110107452>
10. Arrington CM, Rhodes KM. Perceptual asymmetries influence task choice: The effect of lateralised presentation of hierarchical stimuli. *Laterality: Asymmetries of Body, Brain and Cognition*. 2010; 15 (5): 501–13. <https://doi.org/10.1080/13576500902984695>
11. Casteran M, Manckoundia P, Pozzo Th, Thomas E. Alterations with movement duration in the kinematics of a whole body pointing movement. *PLoS ONE*. 2013; 8 (1): 524-77. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0052477>
12. Fernandez L, Bootsma RJ, Jirsa VK. Fitts' law is not continuous in reciprocal aiming. *Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences*. 2009; 277 (1685): 1179–84. <https://doi.org/10.1098/rspb>
13. Hanna-Pladdy B. Cortical and subcortical contributions – ideomotor apraxia: Analysis of task demands and error types. *Brain*. 2001; 124 (12): 2513–27. <https://doi.org/10.1093/brain/124.12.2513>
14. Iborra FA. Perceived psycho-emotional influence of aesthetics, affluence and environmental sophistication on employees' theft behaviours in the workplace. *IFE Psychologia*. 2011; 19 (1): 234-39. <https://doi.org/10.4314/ife.v19i1.64618>
15. Kourtis D, Vingerhoets G. Evidence for dissociable effects of handedness and consistency of hand preference in allocation of attention and movement planning: An EEG investigation. *Neuropsychologia*. 2016; 93: 493-500. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2016.01.023>
16. Laurence A, Wallez C, Blois-Heulin C. Task complexity, posture, age, sex: Which is the main factor influencing manual laterality in captive *Cercopithecus torquatus torquatus*? *Laterality: Asymmetries of Body, Brain and Cognition*. 2011; 16 (5): 586-606. <https://doi.org/10.1080/1357650x.2010.501338>

17. Long H, Ma-Wyatt A. Dual tasks affect movement latency but not movement time during rapid pointing. *Journal of Vision*. 2012; 12 (9): 1115-9. <https://doi.org/10.1167/12.9.1115>
18. Miller J. S-R compatibility effects on motor potentials associated with hand and foot movements. *Psychophysiology*. 2015; 53 (4): 493-506. <https://doi.org/10.1111/psyp.12574>
19. Murube J. Basal, Reflex, and Psycho-emotional Tears. *The Ocular Surface*. 2009; 7 (2): 60-6. [https://doi.org/10.1016/s1542-0124\(12\)70296-3](https://doi.org/10.1016/s1542-0124(12)70296-3)
20. Mytskan BM, Cynarski W, Popel S. Correction of elderly age people's psycho-physiological condition by recreation motor activity. *Pedagogics, psychology, medical-biological problems of physical training and sports*. 2017; 1-2: 41-5. doi:10.15561/18189172.2017.0107
21. Okano M, Shinya M, Kudo K. Paired synchronous rhythmic finger tapping without an external timing cue shows greater speed increases relative – those for solo tapping. *Scientific Reports*. 2017; 7: 439-87. <https://doi.org/10.1038/srep43987>
22. Peters M. Not Confused, but Occasionally Bemused, About Hemispheric Specialisation. *Cortex*. 2007; 43 (2): 275-77. [https://doi.org/10.1016/s0010-9452\(08\)70483-0](https://doi.org/10.1016/s0010-9452(08)70483-0)
23. Popel S.L., Fedoryuk O., Zadvorna L. Effectiveness of physical activity promotion programme on quality of life for old teachers. *Bulletin of the Precarpathian University. Series: Physical Culture*. 2015; 21: 55-61.
24. Prankish P. Meeting the emotional needs of handicapped people: a psycho-dynamic approach. *Journal of Intellectual Disability Research*. 2008; 33 (5): 407-14. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2788.1989.tb01495.x>
25. Roessner V, Wittfoth M, August JM, Rothenberger A, Baudewig J, Dechent P. Finger tapping-related activation differences in treatment-naïve pediatric Tourette syndrome: a comparison of the preferred and nonpreferred hand. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*. 2012; 54 (3): 273-79. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7610.2012.02584.x>
26. Rousseau C, Papaxanthis C, Gaveau J, Pozzo T, White J. Initial information prior–movement onset influences kinematics of upward arm pointing movements. *Journal of Neurophysiology*. 2016; 116 (4): 1673-83. <https://doi.org/10.1152/jn.00616.2015>
27. Seegelke C, Hughes CML, Schack T. An investigation into manual asymmetries in grasp behavior and kinematics during an object manipulation task. *Experimental Brain Research*. 2011; 215 (1): 65-75. <https://doi.org/10.1007/s00221-011-2872-z>
28. Sleimen-Malkoun R, Temprado JJ, Huys R, Jirsa V, Berton E. Is Fitts' Law Continuous in Discrete Aiming? *PLoS ONE*. 2012; 7 (7): 411-90. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0041190>
29. Smits-Engelsman BCM., Van Galen GP, Duysens J. The breakdown of Fitts' law in rapid, reciprocal aiming movements. *Exp. Brain Res*. 2002; 145: 222-30. <https://doi.org/10.1007/s00221-002-1115-8>
30. Sunder R, Neelima P. Stress-an occupational health hazard in school teachers. *International Journal of Current Research*. 2017; 9 (2): 47235-7.
31. Suzuki M, Kirimoto H, Sugawara K, Onishi H. Changes in movement kinematics during learning of fast and accurate pointing movement. *Clinical Neurophysiology*. 2010; 121 (10): 261. [https://doi.org/10.1016/s1388-2457\(10\)61068-1](https://doi.org/10.1016/s1388-2457(10)61068-1)
32. Tomlinson ST, Davis NJ, Morgan HM, Bracewell MR. Hemispheric specialisation in haptic processing. *Neuropsychologia*. 2011; 49 (9): 2703-10. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2011.05.018>
33. Witt ST, Laird AR, Meyerand ME. Functional neuroimaging correlates of finger-tapping variations: An ALE meta-analysis. *NeuroImage*. 2008; 42: 343-56. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2008.04.025>

УДК 612.7:159.944.4-053.9

ІЗМЕНЕНИЯ СТРУКТУРНОЙ СЛОЖНОСТИ ДВИГАТЕЛЬНЫХ ЗАДАЧ У ПРЕПОДАВАТЕЛЕЙ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ УРОВНЯ ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНОГО СТРЕССА

Вежда Р., Попель С. Л., Страшко Е. Ю.

Резюме. В работе анализировались показатели треморометрии, стресс-теста, стрессоустойчивости и временные параметры выполненных в максимально быстром темпе простого периодического и структурированного по времени темпинг-теста у преподавателей-правшей пожилого возраста высшего учебного заведения. Показано, что у преподавателей 70-75 лет, в отличие от преподавателей в возрасте 61-65 лет, максимальный темп движения зависит от структурной сложности темпинг-теста и находится во взаимосвязи с уровнем психоэмоциональной устойчивости их организма. Эти данные согласуются с результатами тестирования при треморометрии, которая статистически достоверно увеличивается с возрастом и при выраженных признаках психоэмоционального стресса. Наличие более высоких абсолютных значений производительности работы при тестировании различных двигательных задач у преподавателей с высоким уровнем стрессоустойчивости свидетельствует о стабильности нервных процессов, что необходимо для выполнения двигательных задач различной сложности как временного, так и пространственного характера. Результаты исследования указывают на то, что абсолютное значение максимально быстрого темпа выполнения темпинг-теста определяется сложным сочетанием центральных и нейромышечных

факторов, а различия в темпе выполнения двух (и более) видов двигательных задач разной временной или серийной сложности можно вполне отнести к разнице в характере их центрального управления. Полученные результаты указывают на то, что по достижении 70 лет происходит качественное изменение в характере центрального управления быстрыми периодическими движениями кисти.

Ключевые слова: двигательные задачи, психоэмоциональный стресс, возрастная динамика, пожилой возраст.

UDC 612.7:159.944.4-053.9

Changes of the Structural Complexity of Elderly Teachers' Moving Objectives Depending on the Level of Psycho-Emotional Stress

Bejga P., Popel S. L., Strashko E. Yu.

Abstract. To determine the ways of correcting the level of motor skills among teachers aged 61-75, it is necessary to carry out constant monitoring of the state of psycho-motor functions of their organisms. This is especially true in conditions of constant psycho-emotional stress, which is observed among teachers working in various educational institutions.

The purpose of the work is to study the influence of psycho-emotional stress on the changes in the motor mobility indexes during the eradication of various motor tasks among elderly teachers.

Materials and methods. In the work, we analyzed the parameters of tremorometry, stress test, stress resistance and time parameters of a simple periodic and time-structured tapping-test performed at the fastest possible pace by 85 right-handed seniors. We analyzed the simple and time-structured periodic movements, the accuracy of movements in the testing of static and dynamic tremors, revealed the level of psycho-emotional stress in terms of stress test and resistance to stress. Statistical processing of the obtained data was carried out with parametric analysis using Student t-test under normal data distribution, and the statistical significance of the difference in nonparametric distributions was estimated using the Mann-Whitney index.

Results and discussion. It is shown that for teachers aged 70-75, unlike teachers aged 61-65, the maximum rate of movement depends on the structural complexity of the temping test and is in correlation with the level of psycho-emotional stability of their organisms. These data are consistent with the results of testing with tremorometry, which statistically significantly increases with the age and with pronounced signs of psycho-emotional stress. The presence of higher absolute values of work performance in testing various motor tasks among teachers with a high level of stress resistance testifies to the stability of the nervous processes, which is necessary for performing motor tasks of varying complexity, both temporal and spatial. The results of the study indicate that the absolute value of the fastest rate of performance of the pacing test is determined by a complex combination of central and neuromuscular factors, and the differences in the rate of performance of two (or more) types of motor tasks of different time or serial complexity can be fully attributed to the difference in the nature of their central management. The obtained results indicate that at the age of 70 there occurs a qualitative change in the character of the central control of rapid periodic movements of the brush.

Conclusions. Teachers aged 61-75 with a high level of psycho-emotional stress are characterized by a low level of performing a pacing test with a high degree of static and dynamic tremor, as well as a low level of productivity and efficiency in the performance of motor tasks, the extent of which increases with the age. At the same time there is a gradual decrease in the level of regulation by motor processes, which indicates a low adaptation of the organism of older teachers in the current conditions of work in higher educational institutions.

Elderly teachers with a high level of stress resistance have a better manifestation of operational thinking when performing motor tasks of varying complexity, which indicates that there are significant differences in the stress test and tremorometry between different age groups and the level of psycho-emotional stress. The presence of higher absolute values of performance in testing various motor tasks among teachers with a high level of stress resistance testifies to the stability of the neural processes necessary for the realization of motor function.

The established regularity of interrelations between different indicators in the performance of motor tasks indicates that the lower is the level of performance of these tasks with the tempo-test and tremorometry, the lower is the organism's stress-resistance and the higher is the level of psycho-emotional stress. All this reflects the nature of the adaptive "price" for the mobilization of reserve body reserves in conditions of psycho-emotional stress.

Keywords: moving objectives, psycho-emotional stress, age dynamics, elderly teachers.

Стаття надійшла 18.02.2018 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs03.03.158
УДК 616-006-053.2:615.327.03

Шаповалова Г. А., Бабов К. Д.

ДИНАМІКА КЛІНІЧНИХ ТА КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНИХ ПОКАЗНИКІВ У ДІТЕЙ ПІСЛЯ ЛІКУВАННЯ СОЛІДНИХ ПУХЛИН ЗА ПРИЗНАЧЕННЯМ ЗАГАЛЬНОГО КОМПЛЕКСУ РЕАБІЛІТАЦІЇ ТА КОМПЛЕКСІВ ІЗ ДОДАТКОВИМ ПРИЗНАЧЕННЯМ МІНЕРАЛЬНИХ ВОД

ДУ «Український науково-дослідний інститут медичної реабілітації та курортології МОЗ України», Одеса, Україна

gigienakurort@gmail.com

У результаті вивчення динаміки клінічних та клініко-лабораторних показників у дітей після лікування солідних пухлин за призначенням загального комплексу реабілітації та комплексів із додатковим призначенням мінеральних вод встановлено наступне.

Виявлена загальна тенденція до поліпшення стану хворих дітей при додатковому застосуванні мінеральних вод «Вознесенська» або «Трускавецька Аква-Еко» у порівнянні із загальним комплексом реабілітації. Це проявлялося у вірогідних змінах різного рівня ($P > 0,05$; $P < 0,01$) всіх без виключення симптомокомплексів. Особливо це стосувалося вірогідного ($P < 0,01$) зменшення запаморочення, головного болю, дратівливості при астеничному синдромі; зникнення (кишечник) або значного ($P < 0,01$) зменшення болю у правому підбербер'ї та епігастральній області; мінімізації проявів диспепсичного синдрому (погіршення апетиту, гіркота, нудота, закрепи, проноси)

Результати досліджень динаміки неспецифічних адаптаційних реакцій організму свідчать, що додатковий прийом мінеральних вод викликає достовірне збільшення відсотка дітей із адаптаційними реакціями тренування та спокійної активації, зменшенню реакцій підвищеної активації; зникненню реакцій стресу та надмірної активації.

Ключові слова: діти, солідні пухлини, санаторно-курортна реабілітація, мінеральні води, клінічна симптоматика, адаптаційні реакції.

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», № державної реєстрації 0111U004328.

Вступ. Відомо, що питні мінеральні води (МВ) різного складу є одним з найбільш ефективних методів лікування різних патологічних станів. Внутрішнє застосування МВ впливає на організм як на системному, так і на клітинному рівні, що проявляється активізацією біохімічних, ферментативних, окислювально-відновних, фізіологічних процесів, нормалізацією функціонального стану нервової системи, залоз внутрішньої секреції, відновленням регуляції імунологічної реактивності, обміну речовин, процесів репарації [1].

У роботі [2] зазначено, що однієї з найважливіших складових досить обмеженого арсеналу реабілітації хворих дітей з онкологічною патологією є застосування мінеральних вод. Це обумовлено тим, що більш ніж у 50-75 % таких хворих виявляється супутня патологія або ускладнення перенесеного спеціального лікування.

Мета дослідження: вивчити динаміку клінічних та клініко-лабораторних показників у дітей після лікування солідних пухлин за призначенням загального комплексу реабілітації та комплексів із додатковим призначенням мінеральних вод.

Об'єкт і методи дослідження. Алгоритм обстеження дітей з солідними пухлинами (СП) на етапі реабілітації в умовах санаторію для дітей у супроводі батьків (санаторій ім. В.П. Чкалова, м. Одеса) включав загальне клінічне обстеження (анамнез хвороби, наявність супутньої патології, скарги, клінічний огляд) та лабораторні дослідження (загальний аналіз крові) [3].

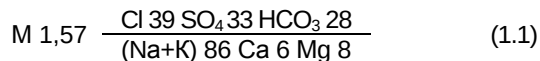
Визначення неспецифічних адаптаційних реакцій організму (НАРО) та лейкоцитарного індексу інтоксикації (ЛІІ) проводили за [4, 5].

Загальний комплекс реабілітації (ЗКР) включав щадний руховий режим; кліматотерапію; дієтичне харчування; лікувальну фізкультуру за методиками у спеціальних медичних групах для дітей з різними

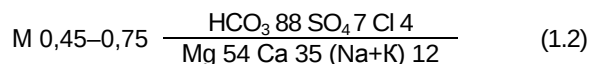
соматичними захворюваннями; синглетно-кисневий коктейль; дитячий фіточай (холосас з аскорбіновою кислотою); програми психологічної допомоги хворим дітям і їх батькам.

Додатково до загального комплексу для дітей з супутніми захворюваннями гепатобіліарної системи у 2-х лікувальних комплексах (ЛК № 1, ЛК № 2) включали питний прийом мінеральних вод.

Лікувальний комплекс № 1 – для 18 дітей додатково призначали мінеральну природну лікувально-столову воду «Вознесенська» (гідрокарбонатно-сульфатно-хлоридно натрієву).



Лікувальний комплекс № 2 – для 26 дітей додатково призначали мінеральну природну столову воду «Трускавецька-Аква-Еко» (гідрокарбонатно-магнієво-кальцієву).



Мінеральні води призначали 3-4 рази на день, температурою 30 -35 С з розрахунку 3 мг/кг маси тіла на прийом, за 30-40 хвилин до прийому їжі.

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»; Конвенції про права людини та біомедицину (ETS № 164)» від 04.04.1997 р. і Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації (2008 р.). Батьки кожної дитини підписували інформовану згоду на участь у дослідженні.

Результати дослідження та їх обговорення. Вірогідні зміни проявів астеничного, больового та диспепсичного синдромів у дітей з супутніми захворюваннями органів травлення у дітей після лікування солідних пухлин (СП) під впливом ЗКР та ЛК №№ 1, 2 спостерігались за всіма ознаками цих синдромів, що відображено у **табл. 1-3**.

Слід зазначити загальну тенденцію до поліпшення стану хворих дітей, яка була особливо виражена при додатковому застосуванні мінеральних у ЛК № 1, 2 у порівнянні із ЗКР. Це проявлялося у вірогідних змінах різного рівня ($P > 0,05$; $P < 0,01$) всіх без виключення симптомокомплексів. Особливо це стосувалося вірогідного ($P < 0,01$) зменшення запаморочення, головного болю, дратівливості при астеничному синдромі; зникнення (кишечник)

Таблиця 1 – Динаміка проявів астеничного синдрому у дітей після лікування СП під впливом СКР, ($M \pm m$), бали

Астеничний синдром	До лікування	Після лікування		
		ЗКР	ЛК №1	ЛК №2
Підвищена втомлюваність, слабкість	0,45±0,07	0,35±0,06	0,20±0,03 *	0,18±0,02 *
Тривожність	0,33±0,08	0,28±0,05	0,1 ±0,03 *	0,12 ±0,01 *
Запаморочення	0,15±0,04	0,11±0,07	0,01±0,01 **	0,02±0,01 **
Головний біль	0,51±0,07	0,45±0,04	0,06±0,02 **	0,09±0,01 **
Дратівливість	0,59±0,09	0,49±0,08	0,22±0,06 **	0,19±0,05 **
Емоціональна лабільність, пригнічений настрій	0,26±0,07	0,19±0,03	0,1±0,03 *	0,09±0,04 *

Примітки: * $P > 0,05$; ** $P < 0,01$.

Таблиця 2 – Динаміка проявів больового синдрому у дітей після лікування СП під впливом СКР, ($M \pm m$), бали

Больовий синдром	До лікування	Після лікування		
		ЗКР	ЛК №1	ЛК №2
Праве під ребер'я	0,77±0,13	0,68±0,11	0,1±0,03 *	0,1±0,03 *
Епігастрій	0,59±0,08	0,45±0,09	0,1±0,03 *	0,1±0,03 *
Кишечник	0,2±0,06	0,1±0,05	0	0

Примітка: * $P < 0,01$.

Таблиця 3 – Динаміка проявів диспепсичного синдрому у дітей після лікування СП під впливом СКР, ($M \pm m$), бали

Диспепсичний синдром	До лікування	Після лікування		
		ЗКР	ЛК №1	ЛК №2
Погіршення апетиту	0,42± 0,07	0,35± 0,05	0,1±0,03**	0,1±0,03**
Гіркота	0,26±0,06	0,21±0,08	0,03±0,002**	0,03±0,002**
Нудота	0,19±0,06	0,12±0,03	0,06±0,003*	0,06±0,003*
Закрепи	0,4±0,09	0,3±0,08	0,05±0,009 **	0,05±0,009 **
Проноси	0,28±0,04	0,28±0,04	0,06±0,002 **	0,06±0,002 **

Примітки: * $P > 0,05$; ** $P < 0,01$.

або значного ($P < 0,01$) зменшення болі у правому підребер'ї та епігастральній області; мінімізації проявів диспепсичного синдрому (погіршення апетиту, гіркота, нудота, закрепи, проноси).

Результати досліджень динаміки НАРО під впливом ЛК № 1, 2 представлені у **табл. 4, 5**. Як свідчать отримані дані, додатковий прийом міне-

ральних вод викликає достовірне збільшення відсотка дітей із адаптаційними реакціями тренування та спокійної активації, зменшенню реакцій підвищеної активації, зникненню реакцій стресу та надмірної активації. Слід зазначити більшу притаманність цих змін для МВ «Трускавецька Аква-Еко».

Таблиця 4 – Зміни НАРО за сигнальним показником кількості лімфоцитів у лейкоцитарній формулі крові 18 дітей після лікування СП під впливом ЛК № 1 (%)

Період дослідження	Типи адаптаційних реакцій, абсолютна кількість хворих, (%)				
	стрес	тренування	спокійної активації	підвищеної активації	надмірної активації
До лікування	3 (16,7)	2 (11,1)	3 (16,7)	8 (44,4)	1 (5,6)
Після лікування	*0	*4 (22,2)	*8 (44,4)	5 (27,8)	*0

Примітка: * $P > 0,01$.

Таблиця 5 – Зміни НАРО за сигнальним показником кількості лімфоцитів у лейкоцитарній формулі крові 26 дітей після лікування СП під впливом ЛК № 2 (%)

Період дослідження	Типи адаптаційних реакцій, абсолютна кількість хворих, (%)				
	стрес	тренування	спокійної активації	підвищеної активації	надмірної активації
До лікування	5 (19,2)	4 (15,4)	7 (26,9)	6 (23,1)	4 (15,4)
Після лікування	*0	12* (46,2)	14* (53,8)	3* (11,5)	0*

Примітка: * $P > 0,01$.

Вивчення динаміки змін ЛІІ у дітей під впливом ЛК № 1, 2, результати якого представлені у **табл. 6**, свідчать, що цей показник як до, так і після СКР заходився у межах нормативних значень ($0,62 \pm 0,09$ – $1,6 \pm 0,5$ ум. од.) [5].

Таблиця 6 – Зміни показників ЛІІ у дітей після лікування СП під впливом СКР з додатковим призначенням мінеральних вод, $M \pm m$

Мінеральні води	Лейкоцитарний індекс інтоксикації, ум. од.	
	до лікування	після лікування
«Вознесенська»	$0,8 \pm 0,1$	$1,0 \pm 0,2$
«Трускавецька Аква-Еко»	$1,0 \pm 0,2$	$1,0 \pm 0,1$

Отримані результати досліджень узгоджуються з даними [6] та рекомендаціями [7], за якими для досягнення найбільш вираженого щадного ефекту у дітей з онкопатологією пропонується застосуван-

ня мінеральних (гідрокарбонатних, хлоридних, сульфатних) вод з мінералізацією до 2 г/л без активних специфічних компонентів і сполук або з мінімальним їх вмістом.

Висновок. Додаткове призначення до загального комплексу реабілітації курсового прийому мінеральних вод «Вознесенська» або «Трускавецька Аква-Еко» дітям після лікування солідних пухлин з супутніми захворюваннями органів травлення викликає достовірне зменшення проявів астеничного, больового, диспепсичного синдромів та оптимізацію неспецифічних адаптаційних реакцій організму.

Перспективи подальших досліджень. Слід вважати доцільною оцінку динаміки клінічних та клініко-лабораторних показників у дітей після лікування солідних пухлин за призначенням комплексів із додатковим призначенням інших мінеральних вод з метою додаткового обґрунтування їх необхідності.

References

1. *Mineral waters of Ukraine*. Ed KD Babov, EM Nikipelova. Spec Iss: UNESCO, 2005. 210 p. [Russian]
2. Panenko AV, Belichenko TA, Polschakova TV, Ivanitskaya EA. Substantiation of the use of mineral waters in the rehabilitation treatment of children with oncohematological pathology. *Medichna rehabilitatsiya, kurortologiya, fizioterapiya*. 2010; 2: 8-12. [Russian]
3. Goryachkovsky AM. *Clinical biochemistry in laboratory diagnostics: reference manual*. 2nd ed, pererab with supplements. Odessa: Ecology, 2005. 616 p. [Russian]
4. Tatkov OV. *Adaptation issues in the practice of a spa doctor*. Ivanovo: printing. Equipment GOUVPO IGHTU, 2006. p. 247-67. [Russian]

5. Ostrovsky VK, Maschenko AV, Yangonenko DV, Makarov SV. Blood counts and leukocyte index of intoxication in assessing the gravity and determining prognosis in inflammatory, purulent and purulent-destructive diseases. *Cl lab diagnostika*. 2006; 6: 50-3. [Russian]
6. Zolotareva TA, Belichenko TA, Polschakova TV, et al. On application of mineral water in the early recovery treatment of children with disorders oncohematological. *Medichna rehabilitatsiya, kurortologiya, fizioterapiya*. 2010; 4: 26-9. [Russian]
7. Moiseenko RO, Poberska VO, Bilichenko TO, et al. *Organizatsiya rehabilitatsii ditey of onkogematologichnimi zahvoryuvannyami sanatoriiv minds in Ukraine: metodichni rekomendatsii*. K, 2009. 22 c. [Ukrainian]

УДК 616-006-053.2:615.327.03

**ДИНАМИКА КЛИНИЧЕСКИХ И КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ
У ДЕТЕЙ ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ СОЛИДНЫХ ОПУХОЛЕЙ ПРИ НАЗНАЧЕНИИ
ОБЩЕГО КОМПЛЕКСА РЕАБИЛИТАЦИИ И КОМПЛЕКСОВ
С ДОПОЛНИТЕЛЬНЫМ НАЗНАЧЕНИЕМ МИНЕРАЛЬНЫХ ВОД**

Шаповалова А. А., Бабов К. Д.

В результате изучения динамики клинических и клинико-лабораторных показателей у детей после лечения солидных опухолей при назначении общего комплекса реабилитации и комплексов с дополнительным назначением минеральных вод установлено следующее.

Выявлена общая тенденция к улучшению состояния больных детей, которая была особенно выражена при дополнительном применении минеральных вод «Вознесенская» или «Трускавецкая Аква-Эко» по сравнению с общим комплексом реабилитации. Это проявлялось в достоверных изменениях различного уровня ($P < 0,05$; $P < 0,01$) всех без исключения симптомокомплексов. Особенно это касалось достоверного ($P < 0,01$) уменьшения головокружения, головной боли, раздражительности при астеническом синдроме; исчезновения (кишечник) или значительного ($P < 0,01$) уменьшения боли в правом подреберье и эпигастральной области; минимизации проявлений диспепсического синдрома (ухудшение аппетита, горечь, тошнота, запоры, поносы).

Результаты исследований динамики неспецифических адаптационных реакций организма свидетельствуют, что дополнительный прием минеральных вод вызывает достоверное увеличение процента детей с адаптационными реакциями тренировки и спокойной активации, уменьшению реакций повышенной активации; исчезновению реакций стресса и чрезмерной активации.

Ключевые слова: дети, солидные опухоли, санаторно-курортная реабилитация, минеральные воды, клиническая симптоматика, адаптационные реакции.

UDC 616-006-053.2:615.327.03

**Dynamics of Clinical and Clinical-Laboratory Indices in Children after
Solid Tumors Treatment at the Administration of General Complex
of Rehabilitation and Complexes with Additional Use of Mineral Water**

Shapovalova A. A., Babov K. D.

Abstract. The purpose of the study was to analyze the dynamics of clinical and clinical-laboratory indices in children after solid tumors treatment at the administration of general rehabilitation complex and complexes with the additional appointment of mineral waters.

Material and methods. It was found out that there was a general tendency of the sick children improvement. This result was especially pronounced with the additional use of mineral water "Voznesenskaya" or "Truskavetska Akva-Eco" in comparison with the general rehabilitation complex.

The algorithm for examining children with solid tumors at the stage of rehabilitation in a sanatorium for children accompanied by parents (the V. P. Chkalov sanatorium, Odessa) included a general clinical examination (anamnesis of the disease, presence of concomitant pathology, complaints, clinical examination) and laboratory tests (general blood test).

The determination of nonspecific body adaptive reactions and leukocyte index of intoxication was carried out according to research results of O. Tatkov and V. Ostrovskii.

The general rehabilitation complex included a spontaneous motor regimen; climatotherapy; dietary nutrition; medical physical education by methods in special medical groups for children with various somatic diseases; singlet-oxygen cocktail; baby phytochea (cholosas with ascorbic acid); programs of psychological help to sick children and their parents.

Results and discussion. There occurred significant changes at different levels ($P < 0,05$, $P < 0,01$) of all symptomatic complexes without exception. This was especially true of a significant decrease ($P < 0,01$) in dizziness, headache, irritability in asthenic syndrome; disappearance (intestines) or significant ($P < 0,01$) pain reduction in the right hypochondrium and epigastric region; minimization of dyspeptic syndrome (worsening of appetite, bitterness, nausea, constipation, diarrhea).

Conclusions. The results of studying the dynamics of nonspecific adaptive body reactions indicate that an additional usage of mineral waters causes a significant increase in the percentage of children with adaptation reactions of training and quiet activation, a decrease in the reactions of increased activation; the disappearance of stress reactions and excessive activation.

Keywords: children, solid tumors, sanatorium-and-spa rehabilitation, mineral waters, clinical symptoms, adaptation reactions.

Стаття надійшла 19.02.2018 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs03.03.163

УДК 616.177.9-008:612.7:001.891.5

Костриця К. Ю.^{1,2}, Науменко Л. Ю.²,
Арбузов М. А.³, Мамет'єв А. О.⁴

МОДЕЛЮВАННЯ ТУГОРУХОМОСТІ МІЖФАЛАНГОВИХ СУГЛОБІВ ПАЛЬЦІВ КИСТІ НА ФІЗИЧНІЙ МОДЕЛІ

¹КЗ «Новомосковська ЦРЛ» ДОР, Новомосковськ, Україна

²ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», Дніпро, Україна

³Дніпропетровський національний університет залізничного транспорту
імені академіка В. Лазаряна, Дніпро, Україна

⁴ДЗ «Український державний науково-дослідний інститут медико-соціальних проблем
інвалідності МОЗ України», Дніпро, Україна

ppkorvet@ukr.net

Для розуміння біомеханічних процесів функціонування кисті в умовах тугорухомості суглобів пальців створена фізична модель різних видів контрактур проксимального міжфалангового суглобу.

Мета роботи - на фізичній моделі пальця кисті визначити зусилля, необхідні для подолання опору в шарнірі в умовах різних видів тугорухомості при різних кутах згинання.

Матеріали та методи. Дослідження проводились на фізичній моделі пальця кисті. Закручуванням гвинта з різним зусиллям та збільшенням кількості еластичних елементів на шарнірі обмежувалась його рухомість. За допомогою MSOffice Excel 2010 створена база експериментальних даних і побудовані графіки залежності.

Результати й обговорення. При моделюванні артрогенної контрактури були отримані значення внутрішніх зусиль при певних значеннях крутного моменту та кутах згинання а, апроксимовані квадратною параболою, побудовано графіки залежності. При моделюванні десмогенної контрактури введений параметр k , що є відношенням внутрішнього зусилля до крутного моменту, побудований графік залежності. Аналізуючи графіки, визначені зусилля, необхідні для подолання тугорухомості шарніра.

Висновки. Проведені експерименти на фізичній моделі проксимального міжфалангового суглоба доводять, що при моделюванні артрогенної контрактури при кутах згинання від 30° до 110° для по-

долання тугорухомості шарніра необхідно прикладати внутрішнє зусилля меншої величини (менше в 2 рази), ніж при кутах до 30°; при моделюванні десмогенної контрактури при кутах згинання від 20° до 50° для подолання тугорухомості необхідно прикладати внутрішнє зусилля меншої величини (менше в 1,5 рази), ніж при кутах від 0° до 20° та від 50° до 90°. Отримані експериментальні дані забезпечують необхідну основу для розробки математичної моделі роботи проксимального міжфалангового суглоба пальця кисті, яка дозволить обґрунтувати вибір методу лікування з точки зору механіки руху.

Ключові слова: контрактура, фізична модель пальця кисті, проксимальний міжфаланговий суглоб.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Наукова робота проведена у рамках НДР кафедри: «Розробка критеріїв медико-соціальної експертизи і реабілітаційного потенціалу хворих та інвалідів з наслідками пошкоджень опорно-рухового апарату у поєднанні з соматичною патологією», № державної реєстрації 0112U000541.

Вступ. Біомеханіка кисті з патологічними змінами її м'якотканинних та кістково-суглобових структур до нинішнього часу залишається предметом вивчення багатьох дослідників. Вивчення

доступної літератури дозволило виявити цілий ряд робіт, присвячених аналізу експериментальних даних, отриманих шляхом математичного моделювання та використання фізичних та віртуальних моделей здорової кисті. В них описані показники пружності, демпферування і крутного моменту в суглобах пальців [1, 2, 12], пасивні і активні властивості м'язів [3, 15], механізм роботи екстензорного чи флексорного апарату [4], механічні параметри параартикулярних тканин [5, 13], жорсткість анулярних зв'язок [6, 14]. Запропоновано декілька 3D моделей [7-11], для вивчення роботи п'ястково-фалангових та міжфалангових суглобів. Однак даних про зміни механічних характеристик суглобу пальця внаслідок розвитку тугорухомості в доступній літературі дуже мало. Для розуміння біомеханічних процесів функціонування кисті в умовах патологічного процесу постала необхідність подальшого вивчення згинально-розгинальної системи пальців кисті та пошуку наукового обґрунтування тактики лікування хворих з даними ушкодженнями.

Мета роботи: на фізичній моделі пальця кисті визначити зусилля, необхідні для подолання опору в шарнірі в умовах різних видів тугорухомості при різних кутах згинання.

Матеріал і методи дослідження. Будь-який рух, який здійснюється пальцем, підпорядковується законам механіки, що дозволяє наблизити складну антропоморфну модель більш простою механічною. Побудова механічної моделі основана на прийнятті фаланг пальців абсолютно твердими стрижнями, що мають пропорційні довжини, суглобів – ідеальними шарнірами, сухожилків – нерозтяжними нитками.

Фізична модель трьохфалангового пальця кисті, яка використовувалась в дослідженні, виготовлена з дерев'яних заготовок шляхом токарної обробки і доведенням до обрисів подібних реальним за допомогою слюсарного доопрацювання з дотриманням анатомічних пропорцій (рис. 1).



Рис. 1. Фізична модель трьохфалангового пальця кисті

За допомогою гвинтів було виконано з'єднання елементів моделі. Центр обертання шарніру відповідав фізіологічному центру обертання суглобу. Рух в шарнірах подібно фізіологічному був моноплосинний, а також мав обсяг, який відповідав фізіологічній амплітуді функціонування суглобів пальця. Динамічні властивості забезпечували поліамідними тягами, які були фіксовані до моделі аналогічно сухожилкам згиначів і розгиначів. Тяги проходили в полівінілхлоридних трубках, прикріплених до фаланг, подібно анулярним зв'язкам, дугоподібними фіксаторами.

Слід зазначити, що створювана модель є спрощеною по відношенню до великого спектру можливих реальних рухів і розглядає тільки згинально-розгинальні рухи пальця. Дане спрощення має за мету дослідити вплив певного фактора на конкретні біомеханічні параметри, зменшення кількості можливих помилок та дослідити закони біомеханічних процесів під час роботи проксимального міжфалангового (ПМФ) суглобу пальця кисті.

Моделювання артрогенної контрактури.

Виходячи з визначення терміну «артрогенна» [arthrogena; грец. Arthron суглоб + genes породжений], тугорухомість обумовлена порушенням конгруентності суглобових поверхонь кісток. Дисконгруентність з точки зору механіки означає збільшення сил тертя в шарнірі.

Моделювання артрогенної контрактури на фізичній моделі трьохфалангового пальця кисті здійснювалося шляхом закручування гвинта на шарнірі, що імітує ПМФ суглоб, збільшуючи силу тертя в ньому. За допомогою динамометра і транспортира отримано значення сили, що прикладалася для руху фаланги моделі пальця при різних кутах згинання.

Закручування гвинта з різним зусиллям збільшувало опір в шарнірі, що моделювало різний ступінь контрактури. Тугорухомість шарніру оцінювалася значенням крутного моменту, що чинить опір переміщенню дистальної фаланги. Дистальна фаланга приводилася в рух тягою за поліамідну нитку, яка є аналогом сухожилку згинача і імітує внутрішнє зусилля м'язів кисті. Дослідження залежності внутрішнього зусилля від крутного моменту проводилося при різних кутах згинання.

Моделювання десмогенної контрактури.

Десмогенні контрактури (С. Desmogena) виникають при ущільненні навколосуглобових рубців в тканинах після глибоких опіків, травм або гнійно-запальних процесів, особливо в області кисті і пальців.

Для моделювання даного виду контрактури на розгинальній поверхні шарніра фізичної моделі пальця кисті були зафіксовані еластичні елементи

з відомою пружністю, які імітували рубцеві зміни параартикулярних тканин. За допомогою динамометра і транспортира отримано значення сили, що прикладалася для руху фаланги пальця моделі при різних кутах згинання.

Фіксували один, два та три еластичні елементи, що моделювало різний ступінь десмогенної контрактури. Зі збільшенням кількості еластичних елементів збільшувалася тугорухомість. Жорсткість одного еластичного елементу складала 0,15 Н/см. Тугорухомість шарніра оцінювалася як крутний момент, що чинить опір переміщенню дистальної фаланги.

За допомогою Microsoft Office Excel 2010 створена база експериментальних даних і побудовані гра-

фіки залежності внутрішнього зусилля від величини крутного моменту при різних кутах згинання фаланги та при різній пружності еластичних елементів.

Результати дослідження та їх обговорення.

Під час експерименту з моделювання *артрогенної* контрактури були отримані дискретні значення внутрішніх зусиль при певних значеннях крутного моменту та кута згинання α . Отримані дані були розділені на три групи: перша – дані отримані при куті згинання 7°, друга – 32°, третя – 50°. Для кожної групи побудовані графіки. Результати, що на них представлені, апроксимовані квадратною параболою.

На **рис. 2** представлено результати даних експериментів та апроксимуючі функції. За отриманими апроксимуючими функціями побудовано графіки

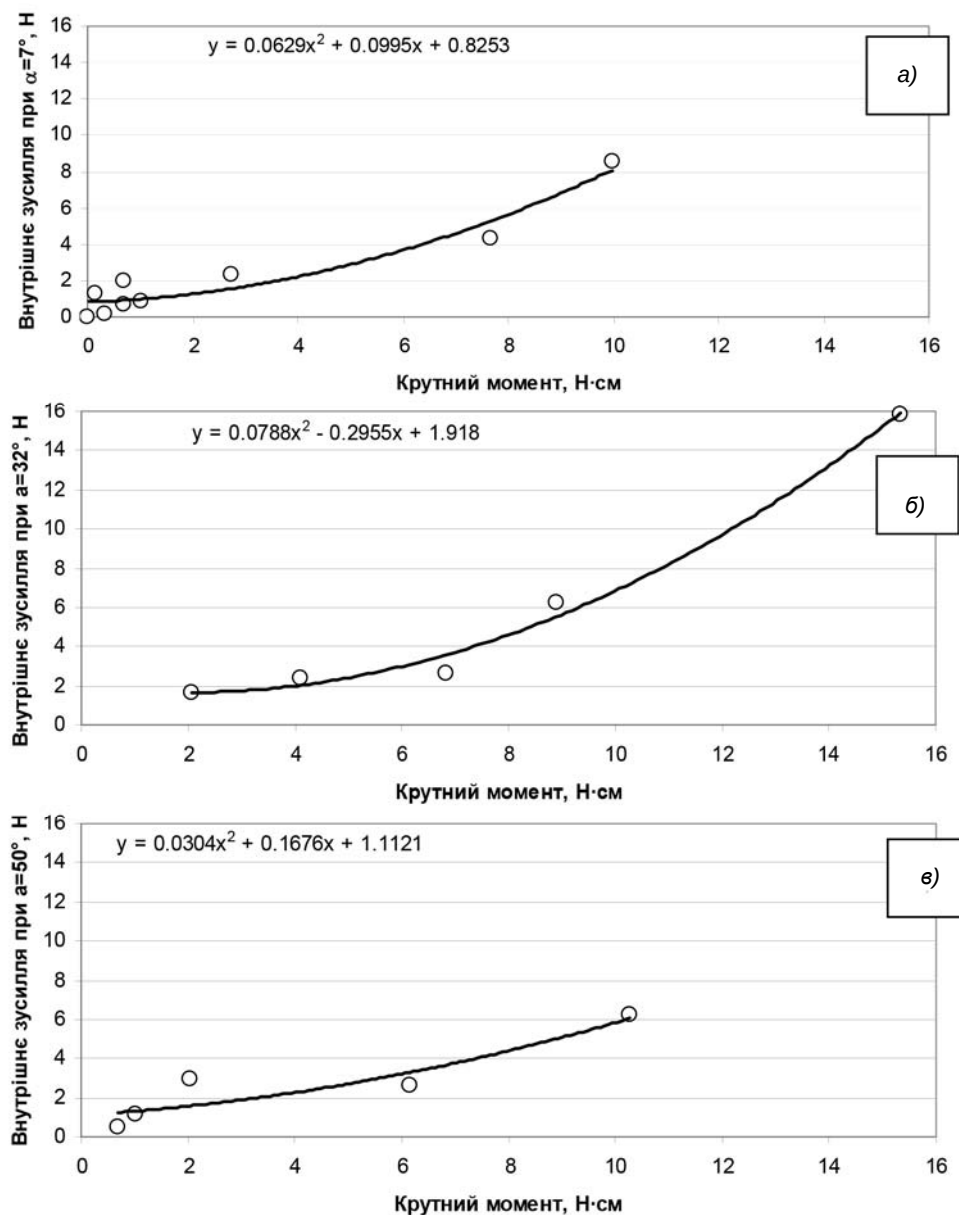


Рис. 2. Залежність внутрішнього зусилля від крутного моменту при куті згинання а) $\alpha=7^\circ$; б) $\alpha=32^\circ$; в) $\alpha=50^\circ$

залежності внутрішнього зусилля від крутного моменту, що моделює контрактуру, при різних кутах згинання α (рис. 3).

З рис. 3 видно, що при тугорухомості, крутний момент якої складає 14 Н·см, внутрішнє зусилля, що необхідне для її подолання, зменшується зі збільшенням кута α . При цьому спостерігається нелінійність. При $\alpha=7^\circ$ внутрішнє зусилля складає 15 Н, при $\alpha=32^\circ$, що більше приблизно на 20° , внутрішнє зусилля менше на 1,8 Н, тобто дорівнює 13,2 Н. При $\alpha=50^\circ$, що більше за $\alpha=32^\circ$ також приблизно

на 20° , внутрішнє зусилля вже менше на 4 Н, тобто дорівнює 9,2 Н. Це вказує на те, що при кутах α від 30° та більше подолати тугорухомість шарніра легше в 2 рази, ніж при кутах менше 30° .

Результати фізичного моделювання артрогенної контрактури доводять, що при зігнутому положенні фаланги від 30° до 110° для подолання тугорухомості шарніру, що моделює артрогенну контрактуру, необхідно прикладати внутрішнє зусилля меншої величини (менше в 2 рази), ніж при кутах до 30° .

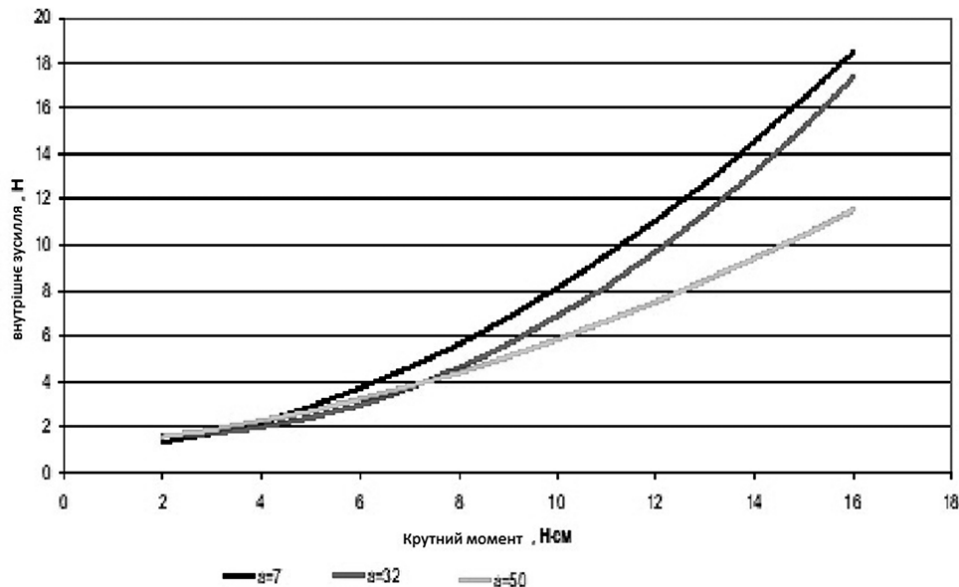


Рис. 3. Залежність внутрішнього зусилля від крутного моменту, що моделює контрактуру при різних кутах згинання α

Дослідження з моделювання десмогенної контрактури проводилися в два етапи. Спочатку оцінювалась ступінь тугорухомості при різних значеннях кута згинання α при різній кількості еластичних елементів (рис. 4). Встановлено, що дана залежність прямо пропорційна.

На другому етапі визначалася залежність внутрішнього зусилля від ступеня тугорухомості при

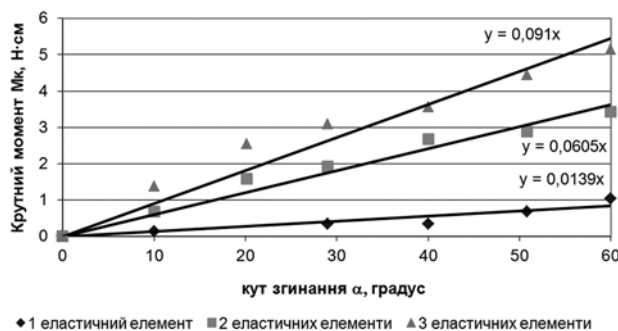


Рис. 4. Значення крутного моменту M_k при різних кутах згинання α та різній кількості еластичних елементів

різних кутах згинання. На рис. 5 представлена залежність внутрішнього зусилля від величини крутного моменту. Як видно, внутрішнє зусилля змінюється по відношенню до крутного моменту за законом кубічної параболи.

За результатами досліджень першого та другого етапів побудовано графіки залежності внутрішнього зусилля від кута згинання α при різній кількості еластичних елементів.

Як видно з графіків, що зображені на рис. 6, внутрішнє зусилля в залежності від кута α змінюється за законом кубічної параболи. При кутах згинання α від 0° до 20° та від 50° до 90° інтенсивність росту внутрішнього зусилля більша, ніж при кутах α від 20° до 50° .

На рис. 7 представлений графік, що побудований за трьома параметрами: внутрішнє зусилля, крутний момент і кут згинання α . Для декартової системи необхідно дві координати, тому одна з них представлена параметром k , що є відношенням внутрішнього зусилля до крутного моменту.

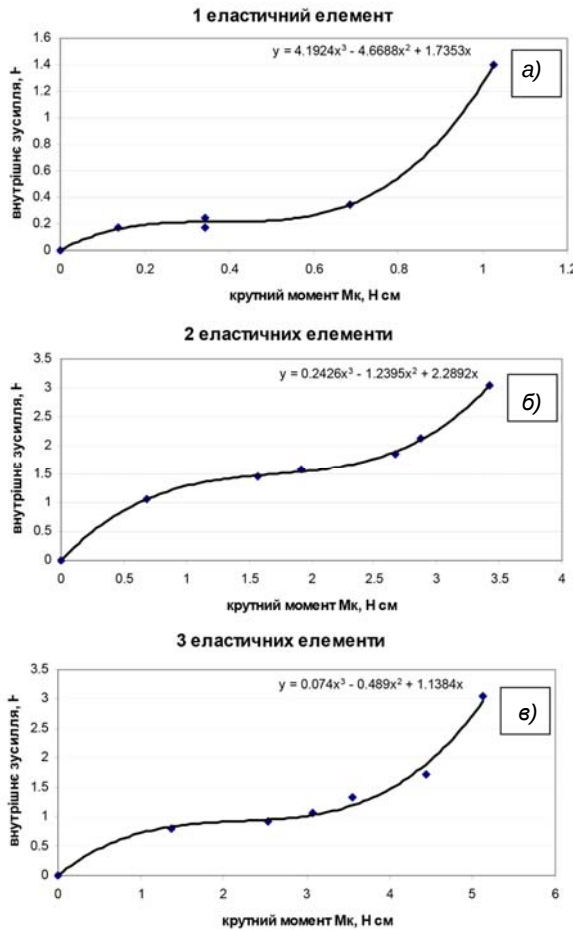


Рис. 5. Залежність внутрішнього зусилля від величини крутного моменту M_k при кількості еластичних елементів:

а) один; б) два; в) три

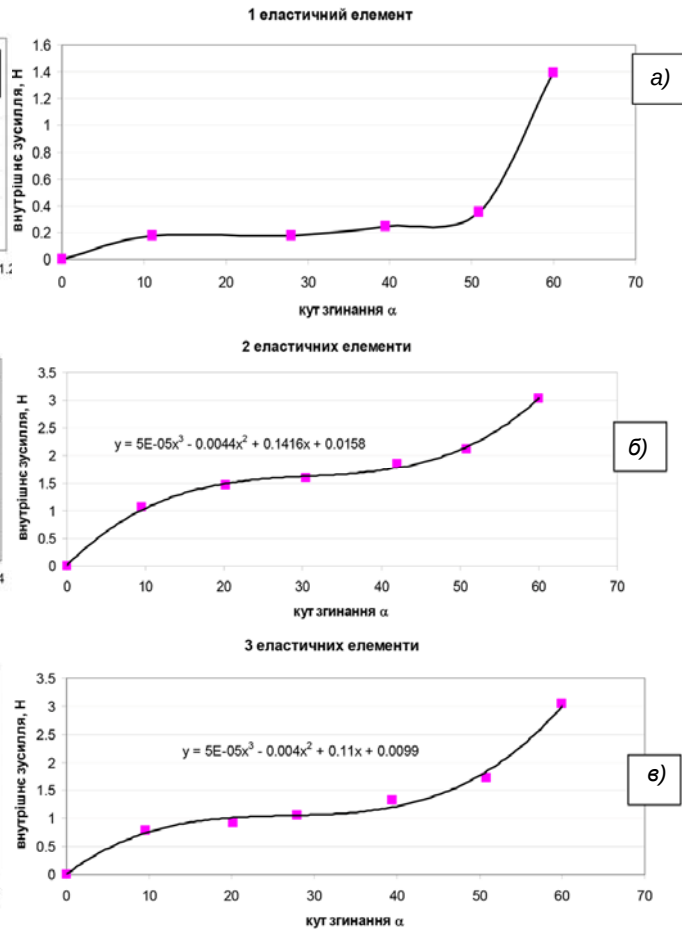


Рис. 6. Залежність внутрішнього зусилля від кута α при кількості еластичних елементів:

а) один; б) два; в) три

Результати досліджень були об'єднані в шість груп за значенням кута згинання α : 10°, 20°, 30°, 40°, 50° та 60°. Для кожної групи знайдений параметр k .

Аналізуючи графік на рис. 7, можна зазначити, що параметр k , який є коефіцієнтом пропорційності між внутрішнім зусиллям та крутним моментом, має найменші значення при кутах від 20° до 50°. Тому в цьому діапазоні кута α для подолання туго-

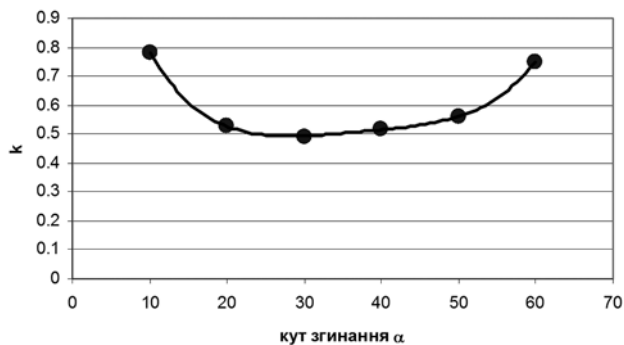


Рис. 7. Залежність параметра k від кута згинання α

рухомості необхідно розвивати мінімальні значення внутрішнього зусилля.

Висновки. Проведені експерименти на фізичній моделі з вивчення механічної роботи суглоба доводять, що:

1. При моделюванні артрогенної контрактури при кутах згинання від 30° до 110° для подолання тугорухомості шарніра необхідно прикладати внутрішнє зусилля меншої величини (менше в 2 рази), ніж при кутах до 30°.
2. При моделюванні десмогенної контрактури при кутах згинання від 20° до 50° для подолання тугорухомості необхідно прикладати внутрішнє зусилля меншої величини (менше в 1,5 рази), ніж при кутах від 0° до 20° та від 50° до 90°.

Перспективи подальших досліджень. Отримані експериментальні дані забезпечують необхідну основу для розробки математичної моделі роботи ПМФ суглоба пальця кисті, яка дозволить обґрунтувати вибір методу лікування з точки зору механіки руху.

References

1. Kuo PH, Deshpande AD. Muscle-tendon units provide limited contributions to the passive stiffness of the index finger metacarpophalangeal joint. *Journal of biomechanics*. 2012; 45 (15): 2531-8. PMID: 22959836. DOI: 10.1016/j.jbiomech.2012.07.034
2. Priyanshu F, Fox J, Yun Y, O'Malley MK, Deshpande AD. An index finger exoskeleton with series elastic actuation for rehabilitation: Design, control and performance characterization. *The International Journal of Robotics Research*. 2015; 34 (14): 1747-72. <https://doi.org/10.1177/0278364915598388>
3. Binder-Markey BI, Murray WM. Incorporating the length-dependent passive-force generating muscle properties of the extrinsic finger muscles into a wrist and finger biomechanical musculoskeletal model. *Journal of biomechanics*. 2017; 6: 250-7. DOI: 10.1016/j.jbiomech.2017.06.026
4. Dogadov A, Alamir M, Serviere C, Quaine F. The biomechanical model of the long finger extensor mechanism and its parametric identification. *Journal of biomechanics*. 2017; 58: 232-6. <https://doi.org/10.1016/j.jbiomech.2017.04.030>
5. James DF, Clark IP, Colwill JC, Halsall AP. Forces in the metacarpophalangeal joint due to elevated fluid pressure—Analysis, measurements and relevance to ulnar drift. *Journal of biomechanics*. 1982; 15 (2): 73-84. DOI: [https://doi.org/10.1016/0021-9290\(82\)90038-0](https://doi.org/10.1016/0021-9290(82)90038-0)
6. Roloff I, Schöffl VR, Vigouroux L, Quaine F. Biomechanical model for the determination of the forces acting on the finger pulley system. *Journal of biomechanics*. 2006; 39(5): 915-23. PMID: 16488229. DOI: 10.1016/j.jbiomech.2005.01.028
7. Chao EY, Kai-Nan An. Determination of internal forces in human hand. *J Eng Mech Div ASCE*. 1978; 14: 255–72.
8. Federico C, Lorenzi V. Finger mathematical modeling and rehabilitation. *Advances in the Biomechanics of the Hand and Wrist*. Springer, Boston, MA, 1994; 256: 197-223.
9. Sancho-Bru JL, Pérez-González A, Vergara-Monedero M, Giurintano D. A 3-D dynamic model of human finger for studying free movements. *Journal of biomechanics*. 2001; 34 (11): 1491-500. PMID: 11672724. [https://doi.org/10.1016/S0021-9290\(01\)00106-3](https://doi.org/10.1016/S0021-9290(01)00106-3)
10. Esteki A, Mansour JM. A dynamic model of the hand with application in functional neuromuscular stimulation. *Annals of biomedical engineering*. 1997; 25 (3): 440-51. <https://doi.org/10.1007/BF02684185>
11. Valero-Cuevas FJ, Zajac FE, Burgar CG. Large index-fingertip forces are produced by subject-independent patterns of muscle excitation. *Journal of biomechanics*. 1998; 31 (8): 693-703. PMID: 9796669. [https://doi.org/10.1016/S0021-9290\(98\)00082-7](https://doi.org/10.1016/S0021-9290(98)00082-7)
12. Grinyagin IV. *Kompyuternaya diagnostika dvigatel'noy aktivnosti paltsev ruki cheloveka na osnove biomekhanicheskogo modelirovaniya*: dis. ... kand. med. nauk, Abstr. PhD. (Med.). M, 2011. 170 s. [Russian]
13. Ezhov MYu, Berendeev NN, Petrov SV. Matematicheskaya model razvitiya izmeneniy v sustavnykh tkanyakh pri razlichnykh po intensivnosti fizicheskikh zagrulkakh. *Fundamentalnye issledovaniya*. 2013; 7 (3): 550-4. [Russian]
14. Korolev SB. Analiz patologicheskoy biomekhaniki v razvitiy operativnogo i vosstanovitelnogo lecheniya kontraktur i deformatsiy sustavov. *Evolutsiya khirurgii krupnykh sustavov: sb nauch tr*. 2011. p. 75–7. [Russian]
15. Samoylov IA, Tregubov VP. Matematicheskoe modelirovaniye dvizheniya pal'tsa kisti i upravleniya so storony nervnoy sistemy. *Trudy XLVII mezhdunarodnoy nauchnoy konferentsii "Protsesty upravleniya i ustoychivost"*. 2016. p. 122-7. [Russian]

УДК 616.177.9-008:612.7:001.891.5

МОДЕЛИРОВАНИЕ ТУГОПОДВИЖНОСТИ МЕЖФАЛАНГОВЫХ СУСТАВОВ ПАЛЬЦЕВ КИСТИ НА ФИЗИЧЕСКОЙ МОДЕЛИ

Костица К. Ю., Науменко Л. Ю., Арбузов М. А., Маметьев А. А.

Резюме. Для понимания биомеханических процессов функционирования кисти в условиях тугоподвижности суставов пальцев создана физическая модель различных видов контрактур проксимального межфалангового сустава.

Цель работы: на физической модели пальца кисти определить усилия, необходимые для преодоления сопротивления в шарнире в условиях различных видов тугоподвижности при различных углах сгибания.

Материалы и методы. Исследования проводились на физической модели пальца кисти. Закручиванием винта с разным усилием и увеличением количества эластичных элементов на шарнире ограничивалась его подвижность. С помощью MSOffice Excel 2010 создана база экспериментальных данных и построены графики зависимости.

Результаты и обсуждение. При моделировании артрогенной контрактуры полученные значения внутренних усилий при определенных значениях крутящего момента и углах сгибания аппроксимированы квадратной параболой, построены графики зависимости. При моделировании десмогенной контрактуры введен параметр k , представляющий собой отношение внутреннего усилия к крутящему моменту,

построен график зависимости. Анализируя графики, определены усилия, необходимые для преодоления тугоподвижности шарнира.

Выводы. Проведенные эксперименты на физической модели проксимального межфалангового сустава доказывают, что при моделировании артрогенной контрактуры при углах сгибания от 30° до 110° для преодоления тугоподвижности шарнира необходимо прикладывать внутреннее усилие меньше в 2 раза, чем при углах до 30°; при моделировании десмогенной контрактуры при углах сгибания от 20° до 50° для преодоления тугоподвижности необходимо прикладывать внутреннее усилие меньше в 1,5 раза, чем при углах от 0° до 20° и от 50° до 90°. Полученные экспериментальные данные обеспечивают необходимую основу для разработки математической модели работы проксимального межфалангового сустава пальца кисти, которая позволит обосновать выбор метода лечения с точки зрения механики движения.

Ключевые слова: контрактура, физическая модель пальца кисти, проксимальный межфаланговый сустав.

UDC 616.177.9-008:612.7:001.891.5

Modeling the Stiffness of the Interphalangeal Finger Joints on the Physical Model

Kostrysia K. Yu., Naumenko L. Yu., Arbuzov M. A., Mametiev A. O.

Abstract. A physical model of different types of contractures of the proximal interphalangeal joint was created to understand the biomechanical processes of hand functioning in conditions of stiffness of the finger joints.

The purpose of the work is to determine the efforts necessary to overcome the resistance in the hinge in conditions of different types of stiffness at different angles of bending. The actions are performed on the physical model of the interphalangeal finger joints.

Materials and methods. The research was carried out on the physical model of the interphalangeal finger joints. The physical model of the three-phalang hand, which was used in the study, is made of wooden billets by turning and bringing to shapes similar to real ones with the help of locksmith's refinement with observance of anatomical proportions. By twisting the screw with different force we limited the mobility of the hinge and increased the number of elastic elements on it. The database of experimental data was created and the dependency charts were constructed with the help of MSOffice Excel 2010.

Results and discussion. During experimental modeling of arthrogene contracture, discrete values of internal forces were obtained at certain values of torque and bending angle α . The obtained data were divided into three groups: the first – the data obtained at the angle of bending 7°, the second – 32°, the third – 50°. Graphs were built for each group. The results presented on them were approximated by a square parabola. Based on the nearly approximation functions, the graphs of the internal force's dependence on the torque model, which simulates contracture, are constructed, at different angles of bending. When modeling desmogenic contracture introduced parameter k , which is the ratio of internal force to torque, built a graph of the relationship. Analyzing the graphs, the necessary efforts are made to overcome the rigidity of the hinge.

Conclusions. The experiments performed on the physical model of the interphalangeal finger joints proved that: 1) when modeling arthrogenic contracture at angles of flexion from 30° to 110°, to overcome the stiffness of the hinge, it is necessary to apply an internal force of lesser magnitude (less than 2 times) than at angles up to 30°; 2) when modeling desmogenic contracture at angles of flexion from 20° to 50°, an internal force of less magnitude (less than 1.5 times) must be applied to overcome stiffness, than at angles from 0° to 20° and from 50° to 90°.

Prospects for further research. The obtained experimental data provide the necessary basis for the development of a mathematical model of the work of the interphalangeal finger joints, which will justify the choice of the method of treatment in terms of motion mechanics.

Keywords: contracture, physical model of a finger, proximal interphalangeal joint.

Стаття надійшла 24.02.2018 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

СОЦІАЛЬНА МЕДИЦИНА ТА ОРГАНІЗАЦІЯ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я

DOI: 10.26693/jmbs03.03.170

УДК 613.6:159.91:331.43

Коробчанський В. О., Григорян О. В.

АНАЛІЗ ПОКАЗНИКІВ ПСИХОЛОГІЧНОГО СТАНУ ПРАЦІВНИКІВ, ЯКІ ВИКОНУЮТЬ РОБОТИ ПІДВИЩЕНОЇ НЕБЕЗПЕКИ

Науково-дослідний інститут гігієни праці та професійних захворювань
Харківського національного медичного університету, Україна

profpat-pfo@ukr.net

Метою роботи було проведення аналізу показників психологічного стану працівників, які виконують роботи підвищеної небезпеки за допомогою опитувальника Міні-мульт, який являє собою скорочений варіант MMPI. Опитано 810 працівника, з них чоловіків – 678, жінок – 132. Встановлено, що високі значення показників психологічного стану працівників з підвищеною небезпекою роботи за статтю спостерігалися як у жінок, так й у чоловіків за шкалами Pt та Sc, що свідчить про замкнутість, парадоксальність мислення, емоцій, поведінки та схильність відстороненості. Показано, що найчастіше високі значення спостерігалися за шкалами Pt та Sc у працівників зі стажем роботи 11-20 років та у віковій категорії 50-59 років за шкалами Pt та Sc. Виявлено, що найвищий відсоток спостерігався за шкалою Pt у робітників, вид робіт яких пов'язаний з нервово-емоційним напруженням, а у працівників, що виконують підземні роботи, високі значення показників спостерігалися тільки за шкалою D. Встановлено, що високі значення за кількістю Т-балів показників психологічного стану, спостерігаються у робітників, які за професією є водії навантажувачів: Hs, Pd та Sc – $50,0 \pm 1,8\%$; Pt – $60,0 \pm 1,5\%$; Ma – $40,0 \pm 1,5\%$. Високі значення за всіма показниками шкал опитувальника «Міні-мульт» були відсутні у осіб, які виконували пожежо-небезпечні роботи.

Ключові слова: психологічний стан працівників, роботи підвищеної небезпеки, опитувальник «Міні-мульт».

Вступ. Відповідно до «Закону України про охорону праці» безпека технологічних процесів, застосування засобів індивідуального захисту, санітарно – гігієнічні умови повинні відповідати єдиному порядку організації охорони праці в Україні. Однак, фахівці всього світу довели, що людина може вважатися здоровою тільки за умов певного рівня не тільки фізичного, а й психічного благополуччя. При виконанні небезпечного виду робіт важливу роль відіграють властивості й особливості психічного стану працівників тому, що характер трудової діяльності визначається не тільки фізичним навантаженням, а й величиною нервового та емоційного напруження та від цього залежить встановлення раціонального режиму праці для попередження нещасних випадків.

В сучасних умовах зберігається стійка тенденція до ускладнення діяльності фахівців ряду професійних категорій за рахунок підвищення інтенсивності розумових та фізичних навантажень, необхідність виконання небезпечного виду робіт в умовах дії несприятливих факторів зовнішнього середовища. Висока ціна помилкових дій і пов'язана з нею відповідальність підвищують вимоги до надійності праці фахівців, діяльність яких пов'язана з ризиком для здоров'я і життя. Найбільш поширеним функціональним станом, пов'язаним зі зниженням якості діяльності осіб в умовах тривалої дії екстремальних чинників, є стан надмірного нервово-емоційної напруги і зниження фізіологічних резервів організму [1, 2].

Відомо, що основна причина травм і загибелі людей на робочих місцях – це поганий психічний стан працівників під час виконання трудових обов'язків. Наприкінці робочого дня і тижня в організмі людини нагромаджується втома та дратівливість [3].

Тому дуже важливим є визначення та оцінка професіограми, зокрема психограми робітників, які виконують небезпечні професійні роботи, для розуміння та виділення психологічних якостей людини, що необхідні для успішного виконання даної трудової діяльності та тих, що перешкоджають успішному її виконанню [4].

Мета роботи: провести аналіз показників психологічного стану працівників, які виконують небезпечні роботи, з виявленням високих значень.

Методи дослідження. Для проведення дослідження було використано психодіагностичний метод опитування «Міні-мульт», який являє собою скорочений варіант MMPI, спрямований на виявлення найбільш поширених ситуативних або застійних особистісних розладів, обумовлених екстремальними умовами праці та життєдіяльності, містить 71 питання та складається з 11 шкал, 3 з яких – оціночні, що вимірюють щирість випробуваного, міру достовірності результатів тестування і величину корекції, що вносяться надмірної обережністю випробуваного, решта 8 шкал є базовими і оцінюють властивості особистості за наступними показниками: іпохондрія (Hs), депресія (D), істерія (Hy), психопатія (Pd), паранояльність (Pa), психастенія (Pt), шизоїдність (Sc), гіпоманія (Ma). Результати дослідження наводяться у T-балах та коливаються за кожною шкалою від 20 до 110. Нормою прийнято вважати діапазон від 40 до 70 T-балів.

Досліджуване коло робіт охоплювало ряд професій та спеціальностей: 1) роботи, пов'язані із нервово-емоційним напруженням – бухгалтер, машиніст, електромонтер, апаратник; 2) роботи з управління транспортом – машиніст, водій навантажувача; 3) роботи під високою напругою, які приналежать представникам професій: електромонтер, електромеханік, електрик, електрогазозварник, слюсар; 4) роботи на висоті – технік, слюсар, муляр, машиніст, інженер, електромонтер, апаратник, продавець, майстер, електромеханік, електрик, електрогазозварник, водій навантажувача; 5) пожежонебезпечні роботи, з якими стикаються бійці МНС; 6) роботи з обслуговування нафтопроводів та газопроводів, які виконують інженер та електрогазозварник; 7) підземні роботи – слюсар, майстер, інженер. Виходячи з особливої значущості показників психологічного стану, був проведений його порівняльний аналіз за наступними критеріями: вид виконуваних робіт, професія, трудовий стаж, вік,

стать. Статистична обробка результатів проведена за допомогою програми «Biostat».

Результати досліджень. В результаті проведеного дослідження було встановлено, що високі значення показників психологічного стану працівників, які виконують роботи підвищеної небезпеки за статтю (рис. 1) спостерігалися у жінок за шкалами Pt ($22 \pm 0,6\%$), Sc ($15,9 \pm 0,4\%$), а у чоловіків – відповідно Pt ($18,2 \pm 0,8\%$), Sc ($17,2 \pm 0,4\%$), це свідчить про те, що роботи, пов'язані з небезпекою праці призводять до таких розладів, як замкнутість, вузькість інтересів, примхливість і парадоксальність мислення, емоцій і поведінки. Якості, що входять в дані шкали характеризують схильність людини відстороненості.

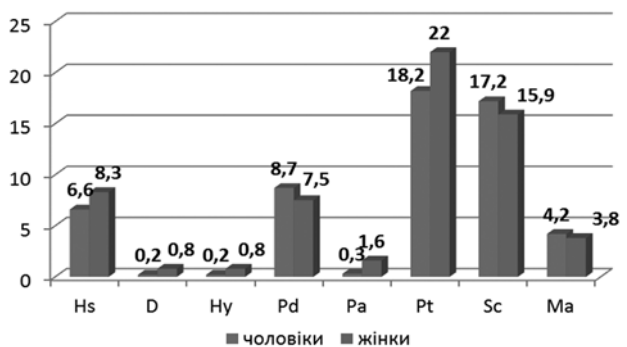


Рис. 1. Високі значення показників психологічного стану працівників, які виконують роботи підвищеної небезпеки за статтю

Аналізуючи високі значення показників психологічного стану працівників досліджуваних професій за допомогою опитувальника «Міні-мульт» за стажом роботи з підвищеною небезпекою роботи (рис. 2), можна констатувати той факт, що найчастіше високі значення спостерігалися за шкалами Pt – у працівників зі стажем роботи 11-20 років ($21,0 \pm 0,8\%$) та до 10 років ($19,5 \pm 0,6\%$) та за шкалою Sc – у працівників зі стажем роботи 11-20 років ($17,7 \pm 0,9\%$) та до 10 років ($18,0 \pm 0,4\%$).

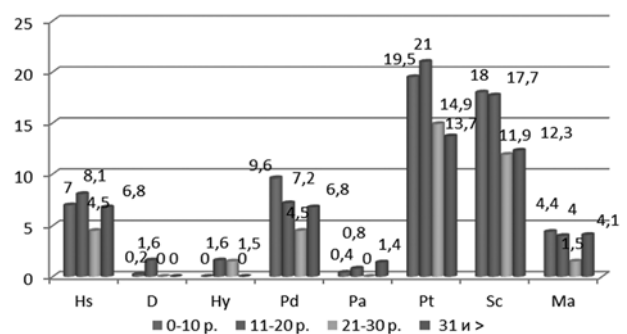


Рис. 2. Високі значення показників психологічного стану працівників, які виконують роботи підвищеної небезпеки за стажем роботи

Високі значення показників психологічного стану працівників за віком з підвищеною небезпекою роботи (рис. 3) спостерігалися у віковій категорії 50-59 років за шкалами: Pt ($26,0 \pm 0,4\%$) та Sc ($23,5 \pm 0,5\%$).

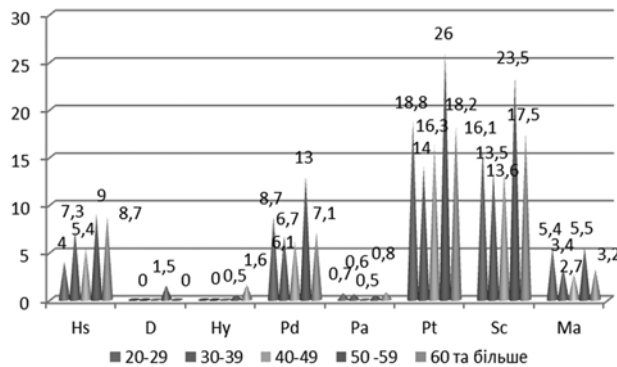


Рис. 3. Високі значення показників психологічного стану працівників, які виконують роботи підвищеної небезпеки за віком

Аналіз показників психологічного стану у працівників, робота яких пов'язана з нервово-емоційним напруженням показав (табл. 1), що більшість опитуваних за шкалою Hs не мали акцентуації за цим показником, але $27,3 \pm 1,8\%$ мали високі значення, серед них за професією (табл. 2): бухгалтер ($23,6 \pm 1,3\%$), машиніст ($5,5 \pm 0,5\%$), електромонтер ($10,3 \pm 0,8\%$), апаратник ($3,9 \pm 0,2\%$), що свідчить наявність в них донозологічного психічного стану астено-невротичного типу. Для них є характерним пасивність, покірність до повної пасивності, повільне пристосування на тлі поганого перене-

сення змін обставин. Аналіз за шкалою Hy показав, що лише у $3,0 \pm 0,9\%$ опитуваних спостерігались високі значення. Це виявляє працівників, схильних до неврологічних захисних реакцій конверсійного типу. Вони використовують симптоми соматичного захворювання як засіб уникнення відповідальності. Показник Pd з високими значеннями спостерігалися у $15,1 \pm 1,2\%$, що свідчить про соціальну дезадаптацію цього контингенту, вони агресивні та конфліктні. Високі значення за шкалою Pa відсутні, що говорить про недовірливість та обережність при виконанні робіт. Найвищі значення з усіх показників у працівників, робота яких пов'язана з нервово-емоційним напруженням, спостерігалися за шкалою Pt - $54,6 \pm 2,7\%$, серед них за професією: бухгалтер ($35,3 \pm 2,6\%$), машиніст ($9,1 \pm 0,8\%$), електромонтер ($23,3 \pm 1,9\%$), апаратник ($15,8 \pm 1,2\%$), що дає змогу діагностувати осіб з рисами характеру, якому властива тривожність, боязкість, нерішучість, постійні сумніви. За шкалою Sc також спостерігаються значно високі значення - $42,4 \pm 1,6\%$, серед них за професією: бухгалтер ($29,4 \pm 2,0\%$), машиніст ($9,1 \pm 0,8\%$), електромонтер ($23,3 \pm 1,9\%$), апаратник ($11,8 \pm 0,7\%$), це говорить про те, що вони здатні тонко почувати та сприймати абстрактні образи, але повсякденні радощі та прикраси не викликають у них емоційного відгуку. Та лише у $9,1 \pm 0,7\%$ опитуваних за шкалою Ma спостерігались високі значення. У цих людей завжди гарний настрій, незалежно від обставин.

При проведенні аналізу щодо виявлення високих значень показників психологічного стану у працівників, робота яких пов'язана з управлінням транспорту (машиніст та водій навантажувача),

Таблиця 1 – Високі значення за кількістю Т-балів показників психологічного стану у працівників, робота яких пов'язана з небезпекою за видом робіт

Вид робіт пов'язаний з	Шкали опитувальника								p
	Hs	D	Hy	Pd	Pa	Pt	Sc	Ma	
нервово-емоційним напруженням (n=33)	27,3±1,8	0	3,0±0,9	15,1±1,2	0	54,6 ±2,7	42,4±1,6	9,1±0,7	>0,05 - <0,001
управлінням транспорту (n=14)	21,5±1,0	0	0	21,5±1,0	0	28,6 ±2,1	21,5 ±1,0	14,3 ±1,3	
високою напругою (n=128)	10,9±1,7	2,3±0,3	1,6±0,1	0,8±0,08	0	23,4 ±1,7	3,1 ±0,5	2,3 ±1,3	<0,001
висотою (n=547)	5,5±1,0	0,7±0,03	0,4±0,03	7,9±0,1	0,8 ±0,04	17,9 ±1,6	16,1 ±1,5	3,5 ±0,8	<0,05 - <0,001
пожежонебезпечні роботи (n=28)	0	0	0	0	0	0	0	0	
обслуговування нафто- і газопроводів (n=6)	0	0	0	33,3±1,2	0	33,3±1,2	33,3±1,2	33,3±1,2	>0,05 - <0,001
виконують підземні роботи (n=6)	0	0	0	0	0	0	0	0	

Таблиця 2 – Високі значення за кількістю Т-балів показників психологічного стану у працівників, робота яких пов'язана з небезпекою за професією

Вид професій	Шкали опитувальника								p
	Hs	D	Hu	Pd	Pa	Pt	Sc	Ma	
бухгалтер (n=17)	23,6±1,3	0	0	17,6±1,2	0	35,3 ±2,6	29,4 ±2,0	0	>0,05 - <0,001
технік (n=33)	6,1 ±0,2	0	0	18,2±0,7	3,0 ±0,9	36,4 ±1,4	33,3 ±1,2	12,1 ±0,7	>0,05 - <0,001
слюсар (n=87)	69,0±2,7	0	0	6,9±0,7	0	17,2±0,9	15,0±0,8	3,5±0,9	<0,001
муляр (n=54)	3,7±0,5	0	0	3,7±0,5	0	11,1±0,3	7,4±0,5	3,7±0,5	
машиніст (n=55)	5,5±0,5	1,8±0,6	1,8±0,6	7,3±0,3	1,8±0,6	9,1±0,8	9,1±0,8	1,8±0,6	
інженер (n=58)	5,2±0,9	0	0	6,9±0,3	0	18,9±1,1	17,2±1,9	3,5±0,4	<0,01 - <0,001
електромонтер (n=116)	10,3±0,8	0	0	14,6±0,3	0	23,3±1,9	23,3±1,9	6,0±0,2	>0,05 - <0,001
апаратник (n=76)	3,9±0,2	1,3±0,3	0	3,9±0,2	1,3±0,3	15,8±1,2	11,8±0,7	3,9±0,2	<0,05 - <0,001
продавець (n=46)	13,1±1,0	0	0	15,2±1,3	0	39,1±1,2	36,9±1,1	6,5±0,6	>0,05 - <0,001
майстер (n=40)	0	0	0	2,5±0,5	0	10,0±0,7	7,5±0,2	2,5±0,5	>0,05 - <0,001
електромеханік (n=45)	4,4±0,4	0	2,3±0,2	8,9±0,2	0	13,3±1,1	13,3±1,1	0	<0,001
електрогазоварник (n=25)	4,0±0,2	0	0	0	0	8,0±0,4	8,0±0,4	0	>0,05 - <0,001
електрик (n=16)	12,5±8,3	6,2±6,0	0	12,5±8,3	0	31,2±1,6	31,2±1,6	0	>0,05 - <0,001
водій навантажувача (n=10)	50,0±1,8	0	0	50,0±1,8	0	60,0±1,5	50,0±1,8	40,0±1,5	>0,05
бійці МНС (n=15)	0	0	0	0	0	0	0	0	

встановлено, що 21,5±1,0% опитуваних мали високі значення: ці працівники астено-невротичного типу, для яких є характерним відчуття тривоги не за рахунок зовнішніх соціальних причин, а за рахунок свого фізичного здоров'я. За шкалами D, Hu та Pa високі значення були відсутні, що свідчить про недовірливість, обережність при виконанні робіт, про спроможність швидко міняти свою точку зору. За шкалою Pd у 21,5±1,0% виявлені високі значення, що свідчить про психопатоподібну поведінку та схильність до асоціальних вчинків, такий відсоток спостерігався за шкалою Sc, що може привести до виникнення стійких та довготривалих негативних емоцій, а компенсація досягається шляхом виходу з навколишнього середовища у внутрішній світ. Аналіз показників за шкалою Pt показав, що 28,6±2,1% опитуваних мали високі показники: ця група опитуваних схильна до нав'язливого занепокоєння, нерішучості, знижена стійкість по відношенню до стресу та у 14,3±1,3% опитуваних за шкалою Ma спостерігались високі значення, що свідчить про надмірну активність, високе відволікання, почуття манії.

При аналізі показників психологічного стану у працівників, робота яких пов'язана з високою напругою було встановлено, що незначна кількість опитуваних за шкалою Hs, а саме: 10,9±1,7% мали високі значення, що свідчить наявність в них донозологічного психічного стану астено-невротичного типу. Для них є характерним пасивність, покірність до повної пасивності, повільне пристосування на тлі поганого перенесення змін обставин. Високі значення за шкалою Pa відсутні. Найвищі значення з усіх показників у цих працівників спостерігались за шкалою Pt - 23,4 ±1,7%, що дає змогу діагностувати осіб, як нерішучих з постійними сумнівами та лише у 9,1±5,7% опитуваних за шкалою Ma спостерігались високі значення.

Тож, при аналізі показників психологічного стану у працівників, робота яких пов'язана з виконанням небезпечного для здоров'я виду робіт, було встановлено, що самий високий відсоток спостерігався за шкалою Pt у працівників таких професій: водій навантажувача (60,0±1,5%), бухгалтер (35,3 ±2,6%), технік (36,4 ±1,4%), електрик (31,2±1,6%); за шкалою Hs – слюсар (69,0±2,7%), водій навантажувача (50,0±1,8%); за шкалою D – у

осіб, що виконують підземні роботи ($30,3 \pm 1,7\%$); за шкалою Pd – працівники, що обслуговують нафто- і газопроводи ($33,3 \pm 1,2\%$), водіїв навантажувачів ($50,0 \pm 1,8\%$); за шкалою Sc – нервово-емоційним напруженням ($42,4 \pm 1,6\%$), обслуговування нафто- і газопроводів ($33,3 \pm 1,2\%$), водіїв ($50,0 \pm 1,8\%$); за шкалою Ma – працівники, що проводять роботи з обслуговування нафто- і газопроводів ($33,3 \pm 1,2\%$) та водіїв навантажувачів ($40,0 \pm 1,5\%$).

Слід зазначити, що високі значення за всіма показниками психологічного стану у працівників, робота яких пов'язана з небезпекою, шкал опитувальника «Міні-мульт» були відсутні у осіб, які виконували пожежонебезпечні роботи (бійці МНС) та у робітників, що виконують підземні роботи.

Висновки

1. Встановлено, що високі значення показників психологічного стану працівників, які виконують роботи підвищеної небезпеки за статтю спостерігалися як у жінок, так й у чоловіків за шкалами Pt та Sc, що свідчить про замкнутість, парадоксальність мислення, емоцій, поведінки та схильність відстороненості.
2. Показано, що за стажем роботи у працівників, які виконують роботи підвищеної небезпеки, найчастіше високі значення спостерігалися за шкалами Pt та Sc у працівників зі стажем роботи 11-20 років.
3. Виявлено, що високі значення показників психологічного стану працівників з підвищеною небезпекою роботи спостерігалися у віковій категорії 50-59 років за шкалами Pt та Sc.
4. При аналізі показників психологічного стану у працівників, робота яких пов'язана з виконанням небезпечного для здоров'я виду робіт, було встановлено, що самий високий відсоток спостерігався за шкалою Pt у водіїв навантажувачів, у робітників з нервово-емоційним напруженням, обслуговування нафто- і газопроводів; за шкалою Hs – у слюсарів, водіїв, працівників нервово-емоційним напруженням; за шкалою Pd – працівники, що обслуговують нафто- і газопроводи та водіїв навантажувачів; за шкалою Sc – у працівників з нервово-емоційним напруженням, з обслуговування нафто- і газопроводів, водіїв навантажувачів; за шкалою Ma – працівники, що проводять роботи з обслуговування нафто- і газопроводів та водіїв навантажувачів.
5. Слід зазначити, що високі значення за всіма показниками шкал опитувальника «Міні-мульт» були відсутні у осіб, які виконували пожежонебезпечні роботи – бійці МНС та у працівників, що виконують підземні роботи.

Перспективи подальших досліджень будуть спрямовані на встановлення критеріїв оцінки психофізіологічного стану працівників, які виконують роботи підвищеної небезпеки у рамках професійного відбору. Що дозволить суттєво скоротити ризик виробничого травматизму, виникнення професійної патології серед працівників промисловості.

References

1. Bezkyshkyy EN, Shevchuk LE, Fomyn SN. Dynamic evaluation of the functional condition of the specialists of dangerous professions. Available from: <https://cyberleninka.ru/article/n/dinamicheskaya-otsenka-funktsionalnogo-sostoyaniya-spetsialistov-opasnyh-professiy>.
2. Bogachova OS, Vasylychenko IO, Veremiyenko OV, et al. *Medytsyna granychnykh staniv: 30-richnyy dosvid psykhogigiyenichnykh doslidzhen*: monografiya. Ed VM Lisovyy, VO Korobchansky. Odesa: Pres-kur'yer, 2016. 520 s. [Ukrainian]
3. Navchalni materialy Online: Psykhologiya bezpeky pratsi. Available from: http://pidruchniki.com/14051003/bzhd/psihologiya_bezpeki_pratsi [Ukrainian]
4. Pryshchak MD, Lesko OY. Psykhologiya upravlinnya v organizatsiyi. Available from: http://posibnyky.vntu.edu.ua/ps_v_org/223.html. [Ukrainian]
5. Available from: studopedia.com.ua/1_5881_metod-profesiografii.html.

УДК 613.6:159.91:331.43

АНАЛИЗ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПСИХОЛОГИЧЕСКОГО СОСТОЯНИЯ РАБОТНИКОВ, КОТОРЫЕ ВЫПОЛНЯЮТ РАБОТЫ ПОВЫШЕННОЙ ОПАСНОСТИ

Коробчанский В. А. Григорян Е. В.

Резюме. Целью работы было проведение анализа показателей психологического состояния работников, выполняющих работы повышенной опасности, с выявлением высоких значений. Для проведения исследования были использованы психодиагностический метод опроса «Мини-мульт».

Опрошен 810 работник, из них мужчин - 678, женщин - 132. Установлено, что высокие значения показателей психологического состояния работников с повышенной опасностью работы наблюдались как у женщин, так и у мужчин по шкалам Pt и Sc, что свидетельствует о замкнутости, парадоксальности мышления, эмоций, поведения и склонности отстраненности. Показано, что чаще всего высокие значения наблюдались по шкалам Pt и Sc у работников со стажем работы 11-20 лет, и в возрастной категории 50-59 лет по шкалам Pt и Sc. Вывявлено, что наивысший процент наблюдался по шкале Pt у рабочих, вид работ которых связан с нервно-эмоциональным напряжением, а у работников, которые выполняют

подземные работы, высокие значения показателей наблюдались только по шкале D. Установлено, что высокие значения по количеству Т-баллов показателей психологического состояния наблюдаются у водителей погрузчиков: Hs, Pd и Sc - $50,0 \pm 1,8\%$; Pt - $60,0 \pm 1,5\%$; Ma - $40,0 \pm 1,5\%$. Высокие значения по всем показателям шкал опросника "Мини-мульт" отсутствовали у лиц, которые выполняли пожарноопасные работы.

Ключевые слова: психологическое состояние работников, работы повышенной опасности, опросник «Мини-мульт».

UDC 613.6:159.91:331.43

Assessment of Psychological State of Employees Involved in Hazardous Jobs

Korobchanskiy V. O., Hrygorian O. V.

Abstract. Modern work conditions have been increasingly characterized by an added complexity of specialists' activities in a number of professional categories due to higher intensity of mental and physical activity, the need to perform hazardous operations in the setting of adverse environmental factors. Poor mental condition of employees during the performance of their working duties is known to be the main cause of injuries and deaths at workplace. At the end of the working day and week, the body accumulates fatigue and irritability. Therefore, the purpose of the study was to assess indices of psychological state in employees involved in hazardous jobs, with the detection of high values.

Material and methods. The study employed psychodiagnostic method of survey "Mini-mult". The study ranged by gender showed high values of psychological state in employees involved in hazardous jobs in both women and men as assessed by Pt and Sc scales. They indicated that hazardous operations resulted in such disorders as aloofness, narrow interests, capriciousness and paradoxical thinking, emotions and behavior. The qualities included in the data of the scale showed a tendency to personal detachment. Assessment of high values of psychological state indices in employees of the studied specialties using the "Mini-mult" questionnaire ranged by work experience in hazardous jobs showed the highest values on Pt and Sc scales in employees with experience up to 10 years and in 11-20 years category. High values of psychological state in employees involved in hazardous jobs ranged by age were observed in the age group of 50-59 on Pt and Sc scales.

Results and discussion. Assessment of psychological state indices in employees, whose duties involved neuro-emotional stress, did not show accentuation of this indicator in the majority of the respondents on Hs scale. At the same time there was a number of workers with values, indicating a pre-nosological psychological state of asthenoneurotic type. They were found to have passivity, obedience up to complete passivity, slow adaptation secondary to bad tolerance of changes in circumstances. High values on Ra scale were absent, which suggested suspiciousness and caution when performing the duties. The highest values of all the indices in employees, whose duties involved neuro-emotional stress, were observed on Pt scale, which allowed to diagnose individuals with features of character, characterized by anxiety, timidity, indecisiveness, constant doubts. Sc scale also showed high values, which meant that they were capable of perceiving subtle feelings and abstract images, but everyday joy and sadness did not cause emotional response. Assessment of psychological state in employees, whose duties involved administration of transport, showed a number of respondents with high values: these were individuals of asthenoneurotic type, who typically had anxiety not due to external social causes, but due to their physical health.

Assessment of psychological state indices in employees, whose duties involved high strain, showed that a small number of respondents had high values on Hs scale, which indicated pre-nosological psychological state of asthenoneurotic type. They were found to have passivity, obedience up to complete passivity, slow adaptation secondary to bad tolerance of changes in circumstances. High values on Ra scale were absent. The highest values of all the indices in these employees were observed on Pt scale, which made it possible to diagnose individuals as hesitant with constant doubts.

Conclusions. Thus, assessment of the psychological state indices of employees, involved in hazardous jobs, showed the highest percentage on Pt scale for workers of the following professions: loader operators, accountants, technicians, electricians; on Hs scale: locksmiths, loader operators; on Pd scale: employees servicing oil and gas pipelines and loaders; on Sc scale, operations involving nervous-emotional stress, workers servicing oil and gas pipelines, loader operators; on Ma scale: employees who carry out maintenance work on oil and gas pipelines and loader operators. It should be noted that employees involved in fire-hazardous work (firefighters of the Ministry for Emergencies) and employees performing underground work were not found to have high values in all indices of psychological state of employees, involved in hazardous operations, by the scales of "Mini-mult" questionnaire.

Keywords: psychological state of workers, hazardous operations, "Mini-mult" questionnaire.

Стаття надійшла 26.02.2018 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs03.03.176

УДК 616.12 – 073.7 : 796.8

Михалюк Є. Л.¹, Гуніна Л. М.², Кузьменко М. В.²

АНАЛІЗ ЕЛЕКТРОКАРДІОГРАФІЧНИХ ПОКАЗНИКІВ У ЄДИНОБОРЦІВ ЗАЛЕЖНО ВІД СПОРТИВНОЇ КВАЛІФІКАЦІЇ

¹Запорізький державний медичний університет, Україна

²Сумський державний педагогічний університет імені А. С. Макаренка, Україна

evg.mikhalyuk@gmail.com

Метою роботи був аналіз встановлених змін електрокардіографічних показників у єдиноборців залежно від спортивної кваліфікації. Після проведеного скринінгу 6224 електрокардіограм виділена група спортсменів, які займаються контактними єдиноборствами – 462 особи, в тому числі 255 боксерів, 127 кікбоксерів і 80 тхеквондистів. Електрокардіографічні характеристики боксерів кваліфікації «майстер спорту України – майстер спорту міжнародного класу» відрізняються від менш кваліфікованих боксерів меншим числом випадків дихальної аритмії та тахікардії (вище 80 уд./хв.), і, навпаки, більшим числом осіб з брадикардією і змінами на ЕКГ за рахунок наявності синдрому ранньої реполяризації шлуночків і міграції водія ритму. У кікбоксерів з кваліфікацією «майстер спорту України – майстер спорту міжнародного класу» частіше зустрічається брадикардія, рідше – дихальна аритмія і частота серцевих скорочень в межах 61-79 уд./хв., при цьому відсутні достовірні відмінності щодо змін на ЕКГ. Серед тхеквондистів кваліфікації «майстер спорту України – майстер спорту міжнародного класу» частіше зустрічається брадикардія, меншою є кількість осіб з частотою серцевих скорочень в межах 61-79 уд./хв., і відсутні відмінності щодо змін на ЕКГ порівняно з тхеквондистами кваліфікації «I розряд – кандидат в майстри спорту України». Після фізичного навантаження у вигляді субмаксимального тесту PWC₁₇₀ у всіх спортсменів з АВ-блокадою 1 ступеня або нижньопередсердним ритмом та міграцією водія ритму відбулося відновлення синусового ритму. У спортсменів з синдромами CLC та неповною блокадою передньої гілки лівої ніжки пучка Гіса за даними

ехокардіографії не виявлено дилатації та гіпертрофії серця, а наявність синдрому ранньої реполяризації шлуночків та неповної блокади правої ніжки пучка Гіса слід розглядати як особливості ЕКГ у цієї категорії спортсменів.

Ключові слова: кваліфіковані єдиноборці, бокс, кікбоксинг, тхеквондо, електрокардіограма, частота серцевих скорочень, серцевий ритм, синдром ранньої реполяризації шлуночків.

Вступ. На цей час електрокардіографія залишається одним з найбільш доступних та ефективних методів виявлення потенційно небезпечних порушень ритму серця в спорті та одним з ведучих показників функціональної підготовленості спортсменів [14]. Незважаючи на те, що електрокардіографія (ЕКГ) за даними багатоцентричних досліджень має обмеження через низьку чутливість (21%-58%) і специфічність (45%-76%) в діагностиці гіпертрофії міокарда, вона вигідно відрізняється 100% специфічністю і чутливістю у виявленні порушень ритму серця та провідності.

Відомо, що зміни на ЕКГ у спортсмена обумовлені фізіологічними механізмами, як-то різко вираженим превалюванням функції парасимпатичної ланки автономної нервової системи, морфологічним і електрофізіологічним ремоделюванням міокарда у відповідь на фізичне навантаження. Метод ЕКГ, глибоко відображаючи сутність біоелектричних процесів в міокарді, характеризує відхилення від стану норми (в тому числі, у спортсменів), виявляючи локальність і специфіку патогенетичних змін, і дозволяє оцінювати функціональну готовність як серцево-судинної системи, так і організму

в цілому, не вдаючись до складних і дорогих методів апаратного контролю [10].

Якщо на початку розвитку спортивної медицини дослідників (спортивних лікарів, педагогів, фізіологів та ін.) влаштовували дані ЕКГ-показників у спортсменів «взагалі», тобто без урахування виду спорту, періоду тренувального процесу, кваліфікації, статі, віку та ін., то в даний час у зв'язку з необхідністю зростання ступеня індивідуалізації медико-біологічного контролю виникає потреба отримання більш конкретної інформації стосовно електрокардіографічних зрушень у спортсменів із врахуванням вище перелічених факторів [7]. Відомо, що спортсмени мають ряд характерних особливостей електрокардіограм, які графічно відображають функціональні перебудови міокарду та серцево-судинної системи у цілому. Так, синусова аритмія часто зустрічається у спортсменів і вважається залежною від дихання зміною частоти серцевих скорочень (ЧСС). Передсердний (нижньо-, право-) ритм серця слід розглядати як варіант норми у спортсменів, якщо відсутні скарги або захворювання з боку серця та інших органів. Міграція водія ритму може вважатися нормою, і не вимагає додаткового обстеження, якщо не веде до зниження ЧСС, що супроводжується клінічною симптоматикою [1]. За даними зарубіжних дослідників, від 10% до 33% спортсменів на ЕКГ мають порушення атріовентрикулярної (AV) провідності, яке визначається як AV-блокада I ступеня [17]. Однак популяція, в якій реєструвалася дана статистика, включала в основному спортсменів, що тренують якість витривалості (циклічні види спорту), тоді як дані російських фахівців говорять про наявність подовження інтервалу PQ понад 0,21 с у спортсменів, що тренують такі ж якості від 1,5% до 3,6% [4, 5]. У змішаних групах, у яких від 23,3% до 30,0% є представники циклічних видів спорту (лижні гонки, ковзанярський спорт), кількість спортсменів з AV-блокадою I ступеня становить від 1,6% до 2,6% [1, 2]. Зміни AV-провідності у спортсмена найчастіше носять функціональний характер, і обумовлені високим тонусом вагуса. Для диференційної діагностики функціонального і органічного уповільнення проведення по AV-з'єднанню, в практиці спортивної медицини найчастіше використовують проби з субмаксимальними і максимальними фізичними навантаженнями, після яких ці зміни нівелюються.

З порушень внутрішньошлуночкової провідності для спортсменів характерне уповільнення проведення електричного імпульсу по правій ніжці пучка Гіса – неповна блокада правої ніжки пучка Гіса (НБПНПГ). Закордонні джерела свідчать, що в видах спорту, які вимагають наявності якості витривалості, НБПНПГ зустрічається приблизно у 50%

спортсменів [20]. Ще більший відсоток подібних змін наводять польські дослідники [2009], які серед 73-х елітних спортсменів (20 жінок і 53 чоловіків) у віці від 21 до 34 років (в середньому 26,8 років), що займалися гандболом, веслуванням на каяку, легкою атлетикою, велоспортом, сучасним п'ятиборством та іншими видами спорту (всього 14), виявили 71,2% спортсменів з НБПНПГ [19]. Але існують отримані в групах спортсменів високого класу (від 116 до 375 осіб, переважно чоловічої статі) дані, які свідчать про те, в обстежених спортсменів НБПНПГ зустрічається з частотою від 13,9% до 29,4% [1, 2, 6]. При розгляді окремих видів спорту у чоловіків (лижний спорт, плавання, біг на дистанції 100-200 та 400 м) відсоток спортсменів високого класу з НБПНПГ знаходиться у межах від 3,6% до 11,1% [4, 5, 8, 9].

Синдром ранньої реполяризації шлуночків (СРРШ) виявлений у спортсменів з високою частотою [16]. Відомо, що СРРШ зустрічається у 50% спортсменів, які тренуються на розвиток витривалості, що є наслідком фізіологічної нерівномірності протікання процесів де- і реполяризації шлуночків. Згідно з цим, підйом сегмента ST в грудних відведеннях при СРРШ відображає передньонаправлене зміщення вектора сегмента ST як результат затриманої реполяризації в субендокардіальній зоні, або передчасної (ранньої) реполяризації субепікардіальної зони серця [18]. Така точка зору визнається більшістю авторів, повністю виправдовуючи термін "рання реполяризація шлуночків" [3].

Аналіз частоти зустрічальності СРРШ у спортсменів високого класу, що отриманий по групах видів спорту, свідчить про його розповсюдження від 12,1% до 53% [2, 11, 12, 15, 19]. В той час дані, отримані у 52-х спортсменів високого класу в конкретному виді спорту – бігу на дистанції 100-200 м, свідчать про наявність СРРШ у 32,7% обстежених, а серед 53-х жінок – у 7,5%, [8, 10]. У бігунів на середні дистанції (400 м) серед 50-ти чоловіків СРРШ формується у 28,0% спортсменів [9].

Вищезазначене свідчить про те, що аналіз феноменів ЕКГ потрібно проводити з урахуванням особливостей виду спорту, або спрямованості тренувального процесу на розвиток окремих фізичних якостей, а також кваліфікації і статі спортсменів. Дані про те, що зміни, характерні для СРРШ, є проявами дистрофічного процесу, не знайшли підтвердження, так як спортсмени, які мають даний феномен, добре переносять тренувальні та змагальні навантаження [20].

У спортивних єдиноборствах правилами змагань дозволені удари в голову, через які виникає струс головного мозку та порушення вестибулярного апарату, що має безпосередні і опосередковані

зв'язки з вегетативними центрами головного мозку і може привести до порушень регуляції роботи серця [13].

У той же час слід зауважити, що робіт, присвячених вивченню ЕКГ-показників у єдиноборців (бокс, кікбоксинг, тхеквондо), незважаючи на багаторічні дослідження, здавалося б рутинної, проте досить чутливої методики, якою є електрокардіографія, в доступній нам науковій спортивно-медичній літературі ми не виявили, що стало стимулом до проведення нашого дослідження.

Мета роботи – аналіз результатів змін електрокардіографічних показників у єдиноборців залежно від росту спортивної майстерності.

Об'єкт і методи дослідження. Проведено скринінг 6224 електрокардіограм спортсменів кваліфікації від юнацького розряду до заслуженого майстра спорту обох статей, віком від 5 до 40 років. Із загальної кількості виділена група спортсменів, які займаються контактними єдиноборствами – 462 особи, в тому числі 255 боксерів, 127 кікбоксерів і 80 тхеквондистів.

Дослідження біоелектричної активності міокарда проводилось на діагностичному автоматизованому комплексі «Кардіо+». З метою диференційної діагностики спортсменам з АВ-блокадою 1 ступеня, нижньопередсердним ритмом та міграцією водія ритму проводили пробу з фізичним навантаженням на велоергометрі у вигляді субмаксимального тесту PWC₁₇₀, а спортсменам з укороченням інтервалу PQ (синдром CLC) та неповною блокадою передньої гілки лівої ніжки пучка Гіса (НБПГЛНПГ) – ехокардіографію на апараті «Sim 5000 Plus» (Італія).

Усі досліді проводили відповідно до Положень Конвенції Ради Європи «Про захист прав людини і людської гідності в зв'язку з застосуванням досягнень біології та медицини: Конвенція про права людини та біомедицину (ETS № 164)» від 04.04.1997 р., і Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації (2008 р.). Кожен учасник підписував інформовану згоду на участь у дослідженні.

Результати статистично опрацьовані з використанням програми Statistica 6.0 for Windows із застосуванням параметричних методів. Величини наведені у вигляді середнього значення (M) ± стандартної помилки середньої (m). Статистично значущими прийнято відмінності показників за величинами рівня значущості p, що не перевищує 0,05.

Результати дослідження та їх обговорення. Отримані дані свідчать, що серед обстежених спортсменів (n=6224) ЕКГ зі змінами були зафіксовані у 2512 осіб, що складає 40,36%. Ці зміни були представлені наступним чином: СРРШ – 1005 (16,15%), неповна блокада правої ніжки пучка Гіса (НБПНПГ) – 985 (15,8%). ЕКГ зі змінами кінцевої

частини шлуночкового комплексу виявлена у 162 (2,6%) осіб, після проведення проби з фізичним навантаженням у вигляді субмаксимального тесту PWC₁₇₀ метаболічна кардіоміопатія була підтверджена лише у сімох (0,11%) атлетів. Синдром CLC виявлений у 120-ти (1,93%) спортсменів, правопередсердний ритм у 120 осіб (1,93%), неповна блокада передньої гілки лівої ніжки пучка Гіса (НБПГЛНПГ) у 22-х (0,35%), міграція водія ритму (надшлуночкового) у 20-ти (0,32%), АВ-блокада I ступеня у 20-ти (0,32%), НБПНПГ і НБПГЛНПГ у 14-ти (0,22%), НБПНПГ і блокада задньої гілки лівої ніжки пучка Гіса (БЗГЛНПГ) у 11-ти (0,18%), синдром Вольфа-Паркінсона-Уайта (синдром WPW) у 11-ти (0,18%), нижньопередсердний ритм у 10-ти осіб (0,16%), в тому числі, ритм коронарного синуса – у 4-х (0,064%), блокада задньої гілки лівої ніжки пучка Гіса (БЗГЛНПГ) з відхиленням електричної вісі серця вправо у 7-ми (0,11%), повна блокада правої ніжки пучка Гіса (ПБПНПГ) у 5-ти (0,08%) спортсменів.

Із загальної кількості спортсменів нами виділена група (n=462), які займаються контактними єдиноборствами, з них 255 боксерів, 127 кікбоксерів і 80 тхеквондистів, які були обстежені у підготовчому періоді тренувального процесу.

Аналіз 255 ЕКГ в 12-ти відведеннях у представників боксу, кваліфікації від II-III розряду до майстра спорту міжнародного класу (МСМК) показав наступне. У боксерів в 80% виявлено синусовий правильний ритм, в 20% – дихальна аритмія. Достатній вольтаж був в 94,5%, знижений – в 5,5% випадків. Нормальне положення електричної вісі серця було у 87,9%, відхилена вліво в 7,8%, вправо – в 4,3%. Брадикардія зустрічалася в 40,8%, ЧСС в межах 61-79 уд/хв. – в 47,8%, в 11,4% ЧСС була 80 уд/хв. і більше. У 30,6% боксерів виявлені зміни на ЕКГ: СРРШ – 12,5%, НБПНПГ – 6,3%, в 4,7% була НБПГЛНПГ, в 2,7% – синдром CLC, в 2,4% – нижньопередсердний ритм, в 1,2% – міграція водія ритму, АВ-блокада I ступеня в 0,8%.

Нами проведено аналіз показників ЕКГ у боксерів в залежності від спортивної кваліфікації. Так, в групі боксерів рівня майстра спорту (МС)-МСМК (n=39) правильний синусовий ритм виявлений в 89,7%, дихальна аритмія в 10,3%. У всіх боксерів був достатній вольтаж електрокардіограми. Електрична вісь серця була відхилена у 94,9%, у 5,1% спортсменів відхилена вліво. Синусова брадикардія зустрічалася в 56,4%, ЧСС в межах 61-79 уд/хв. була у 41% боксерів, ЧСС 80 уд/хв. і більше – у одного спортсмена (2,6%). У 38,5% боксерів рівня МС-МСМК виявлені зміни на ЕКГ, з них в 20,6% – СРРШ, в 7,7% – міграція водія ритму і по 5,1% спортсменів з НБПНПГ і НБПГЛНПГ.

Групу боксерів кваліфікації кандидат в майстри спорту (КМС) - 1 розряд склали 96 спортсменів, у яких на ЕКГ в 86,5% був синусовий правильний ритм, в 13,5% – дихальна аритмія. Достатній вольтаж виявлений в 94,8%, знижений в 5,2%. Електрична вісь серця у 81,2% була не відхилена, відхилена вліво і вправо по 9,4%. Синусова брадикардія була виявлена у 49%, ЧСС в межах 61-79 уд/хв. – у 39,6%, ЧСС 80 уд/хв. і більше у 11,4%. ЕКГ зі змінами була зафіксована у 26,1% спортсменів, ці зміни були представлені в 11,5% випадків СРПШ, в 6,3% – НБПГЛНПГ, 4,2% з синдромом CLC, 2,1% – НБПНПГ і по одному (по 1%) боксеру з нижньопередсердним ритмом і АВ-блокадою I ступеня.

Найчисленніша група представлена боксерами II-III розряду (n=120). Синусовий правильний ритм виявлений у 71,7% спортсменів, у 28,3% – дихальна аритмія. Достатній вольтаж зафіксований у 92,5% спортсменів, у 7,5% – знижений. Електрична вісь серця не відхилена в 90,8%, відхилена вліво – в 7,5% і у 2-х (1,7%) спортсменів – відхилена вправо. Брадикардія зустрічалася в 29,2%, ЧСС в межах 61-79 уд/хв. – в 56,7%, ЧСС 80 уд/хв. і більше – у 14,1% боксерів. ЕКГ зі змінами була виявлена в 31,7%, з них в 10,9% випадків зустрічався СРПШ, НБПНПГ – 10%, нижньопередсердний ритм – 4,2%, НБПГЛНПГ – 3,3%, синдром CLC – 2,5% і один (0,8%) спортсмен з АВ-блокадою I ступеня.

Вищезазначене свідчить, що серед обстежених груп боксерів, найбільший відсоток з дихальною аритмією виявлений серед спортсменів II-III розряду в порівнянні з боксерами рівня МС-МСМК ($p=0,00001$) і КМС-1 розряду ($p=0,00001$). Крім того в цій групі боксерів було статистично значимо менше осіб з брадикардією в порівнянні з боксерами рівня МС-МСМК ($p=0,0005$) і КМС-1 розряду ($p=0,0002$). У боксерів рівня МС-МСМК було достовірно менше осіб з ЧСС більше 80 уд/хв., в порівнянні з групою боксерів кваліфікації КМС-1 розряду ($p=0,00001$) і II-III розряду ($p=0,00001$). Найбільше число боксерів зі змінами на ЕКГ було серед спортсменів рівня МС-МСМК в порівнянні зі спортсменами кваліфікації КМС-1 розряду ($p=0,042$). У боксерів рівня МС-МСМК ці зміни були представлені СРПШ і міграцією водія ритму, у спортсменів кваліфікації КМС-1 розряду – СРПШ, НБПГЛНПГ і нижньопередсердним ритмом, а у спортсменів II-III розряду – СРПШ, НБПНПГ, нижньопередсердним ритмом і НБПГЛНПГ.

Аналіз ЕКГ в 12-ти відведеннях 127-ми кікбоксерів кваліфікації від II-III розряду до МСМК показав, що правильний синусовий ритм був у 73,2%, в 26,8% випадків – дихальна аритмія. У всіх кікбоксерів виявлений достатній вольтаж ЕКГ. Електрична вісь серця була не відхилена в 98,4%, в 1,6% –

відхилена вліво. Брадикардія виявлена у 40,9% спортсменів, в 44,1% – ЧСС в межах 61-79 уд/хв. і в 15% випадків ЧСС становила 80 уд/хв. і більше. ЕКГ без відхилень від норми була у 66,1%, зміни на ЕКГ зафіксовані в 33,9% випадків. Вони були представлені в 17,3% СРПШ, 8,7% – синдромом CLC, НБПНПГ – 5,5%, нижньопередсердний ритм – 1,6%, НБПГЛНПГ – у одного (0,8%) спортсмена.

Докладніший аналіз ЕКГ у кікбоксерів з урахуванням спортивної кваліфікації показав наступне. У групі спортсменів рівня МС-МСМК (n=24) синусовий ритм склав 91,7%, осіб з дихальною аритмією – 8,3%. У всіх спортсменів електрична вісь серця була не відхилена. Брадикардія зустрічалася в 75%, ЧСС в межах 61-79 уд/хв. у 25%, осіб з ЧСС 80 уд/хв. і більше не виявлено. У 25% випадків виявлені ЕКГ зі змінами, які в 20,8% представлені СРПШ і в 4,2% – синдромом CLC (1 людина).

У групі спортсменів кваліфікації КМС-1 розряду (n=43) в 76,7% випадків був правильний синусовий ритм, в 23,3% – зустрічалася дихальна аритмія. Електрична вісь серця не відхилена в 95,3%, відхилена вліво в 4,7%. Брадикардія зафіксована в 48,8%, ЧСС в межах 61-79 уд/хв. в 32,6%, ЧСС 80 уд/хв. і більше в 18,6%. ЕКГ зі змінами виявлена в 35%, з них по 14% спортсменів з СРПШ і синдромом CLC, і 7% з НБПНПГ.

У групі кікбоксерів, що мають кваліфікацію II-III розряду (n=60) спортсменів з правильним синусовим ритмом було 63,3%, з дихальною аритмією – 36,7%. Електрична вісь серця була не відхилена у всіх кікбоксерів. Брадикардія зафіксована в 21,7%, ЧСС в межах 61-79 уд/хв. в 60%, ЧСС 80 уд/хв. і більше в 18,3% випадків. ЕКГ зі змінами складала 36,7%, з них СРПШ – 18,3%, по 6,7% було спортсменів з синдромом CLC і НБПНПГ, нижньопередсердний ритм – 3,3%, НБПГЛНПГ – у одного (1,7%) спортсмена.

Вищезазначене свідчить, що у обстежених кікбоксерів відсутні статистично значущі відмінності за правильністю серцевого ритму. Дихальна аритмія достовірно частіше зустрічалася серед спортсменів кваліфікації КМС-1 розряду ($p=0,0002$) і II-III розряду ($p=0,00001$) в порівнянні з кікбоксерами рівня МС-МСМК. Брадикардія закономірно рідше зустрічалася у кікбоксерів кваліфікації II-III розряду в порівнянні з кікбоксерами рівня МС-МСМК ($p=0,00001$) і КМС-1 розряду ($p=0,0001$). Відповідно, у менш кваліфікованих кікбоксерів частіше була виявлена ЧСС в межах 61-79 уд/хв. у порівнянні з кікбоксерами рівня МС-МСМК ($p=0,0004$). Слід зауважити, що серед кікбоксерів, що розрізняються за спортивною кваліфікацією, не було статистично значущих відмінностей щодо змін на ЕКГ і наявності спортсменів з СРПШ. У той же час CLC синдром

частіше зустрічався у кікбоксерів рівня КМС-1 розряду в порівнянні з кікбоксерами рівня МС-МСМК ($p=0,00001$) і кваліфікації II-III розряду ($p=0,0004$). Найбільш часто у кікбоксерів зустрічаються зміни на ЕКГ у вигляді СРРШ і НБПНПГ.

Результати аналізу ЕКГ в 12-ти відведеннях, проведеного у 80 тхеквондистів кваліфікації від I розряду до МСМК, показали наступне. Ритм синусовий правильний виявлений в 88,8% випадків, дихальна аритмія – 11,2%. У всіх спортсменів зафіксований достатній вольтаж на ЕКГ. Електрична вісь серця не відхилена в 93,8%, відхилена вліво – в 6,2% випадків. Брадикардія зареєстрована в 52,5%, ЧСС в межах 61-79 уд/хв. в 41,2%, ЧСС, що становила 80 уд/хв. і більше – в 6,3%. У 56,3% спортсменів не виявлено відхилень на ЕКГ, у 43,7% – є зміни, що представлені СРРШ в 32,5%, НБПНПГ – 7,5%, нижньопередсердним ритмом – 2,5% і НБПГЛНПГ в 1,25% випадків.

З метою з'ясування особливостей ЕКГ серед тхеквондистів в залежності від спортивної кваліфікації, проведено відповідний аналіз окремо у спортсменів рівня МС-МСМК ($n=29$) і КМС-I розряду ($n=51$). Правильний синусовий ритм становив у тхеквондистів рівня МС-МСМК 86,2%, а у спортсменів кваліфікації КМС-I розряд – 90,2%, при цьому дихальна аритмія була відповідно в 13,8% і 9,8%. В обох групах порівняння був достатній вольтаж ЕКГ. Електрична вісь серця не була відхилена відповідно в 93,1% і 94,1%, відхилена вліво в 6,9% і 5,9%, відповідно. Синусова брадикардія у тхеквондистів рівня МС-МСМК виявлена в 72,4%, ЧСС в межах 61-79 уд/хв. в 27,6%, спортсмени з ЧСС 80 уд/хв. і більше були відсутні. У спортсменів кваліфікації КМС-1 розряд брадикардія зустрічалася в 41,2%, ЧСС в межах 61-79 уд/хв. у 49% і 9,8% спортсменів було з ЧСС 80 уд/хв. і більше.

ЕКГ зі змінами серед спортсменів рівня МС-МСМК була у 48,3%, в тому числі 37,9% з СРРШ, 6,9% – з нижньопередсердним ритмом і один (3,5%) тхеквондист з НБПНПГ. У тхеквондистів кваліфікації КМС-1 розряд ЕКГ зі змінами склала 41,2%, за рахунок осіб з СРРШ (29,4%), 9,8% – з НБПНПГ і одного (2%) спортсмена з НБПГЛНПГ.

Вищезазначений аналіз ЕКГ показав наявність деяких особливостей, властивих спортсменам, які займаються тхеквондо. У них зафіксовано достатній вольтаж, правильний синусовий ритм, який при зниженні кваліфікації від МС-МСМК до КМС-1 розряд становив, відповідно 86,2% і 90,2%, при цьому осіб з дихальною аритмією було відповідно 13,8% і 9,8%. Електрична вісь серця не відхилена в 93,1% і 94,1%, відповідно, відхилена вправо, відповідно у 2-х і 3-х спортсменів. Серед всіх тхеквондистів в

52,5% випадків зустрічається брадикардія, при цьому їх кількість знижується з 72,4% у МС-МСМК до 41,2% ($p=0,018$) у спортсменів КМС-I розряду. У тхеквондистів кваліфікації КМС-1 розряд було статистично достовірно більше осіб з ЧСС в межах 61-79 уд/хв. ($p=0,015$). Важливо відзначити, що в групах спортсменів були відсутні статистично значущі відмінності за кількістю осіб зі змінами на ЕКГ. Найбільша кількість спортсменів була з діагнозом СРРШ, відповідно 37,9% і 29,4%, однак ця різниця носила недостовірний характер ($p=0,278$), а в групі спортсменів кваліфікації КМС-1 розряд – НБПНПГ у 5-ти (9,8%) спортсменів.

Висновки

1. Для отримання достовірної інформації про вплив специфічних фізичних навантажень на біоелектричну активність міокарда єдиноборців вважаємо за доцільне проводити аналіз отриманих результатів окремо для кожного конкретного виду спорту (бокс, кікбоксинг, тхеквондо) з урахуванням спортивної кваліфікації.
2. Боксери кваліфікації «майстер спорту України – майстер спорту міжнародного класу» відрізняються від менш кваліфікованих боксерів меншим числом осіб з дихальною аритмією, кількістю спортсменів з частотою серцевих скорочень більше 80 уд/хв., більшим числом осіб з брадикардією, синдромом ранньої реполяризації шлуночків і міграцією водія ритму.
3. У кікбоксерів з кваліфікацією «майстер спорту України – майстер спорту міжнародного класу» частіше зустрічається брадикардія, рідше дихальна аритмія і частота серцевих скорочень в межах 61-79 уд./хв., при цьому відсутні достовірні відмінності на ЕКГ.
4. Серед тхеквондистів з кваліфікацією «майстер спорту України – майстер спорту міжнародного класу» частіше зустрічається брадикардія, менше осіб з частотою серцевих скорочень в межах 61-79 уд./хв. і відсутні відмінності щодо змін на ЕКГ порівняно з тхеквондистами більш низької кваліфікації, тобто «I розряд – кандидат в майстри спорту України».
5. Після фізичного навантаження у вигляді субмаксимального тесту PWC₁₇₀ у всіх спортсменів з АВ-блокадою 1 ступеня, або нижньопередсердним ритмом та міграцією водія ритму відбувалось відновлення синусового ритму. У спортсменів з синдромами CLC та неповною блокадою передньої гілки лівої ніжки пучка Гіса за даними ехокардіографії не виявлено дилатації та гіпертрофії серця, а наявність синдрому ранньої реполяризації шлуночків та неповної блокади правої ніжки пучка Гіса слід розглядати як особливості ЕКГ у цієї категорії спортсменів.

Перспективи подальших досліджень полягають у продовженні вивчення особливості електрокардіографічних показників у спортсменів в залежності від їх кваліфікації.

References

1. Buchina EV, Umarov VM. Comparative characteristics of electrocardiographic parameters of athletes of high qualification in various sports [Sravnitel'naya kharakteristika elektrokardiograficheskikh pokazateley sportsmenov vysokoy kvalifikatsii v razlichnykh vidakh sporta]. *Herald of sports science*. 2012; 5: 19-24. [Russian]
2. Garganeyeva NP, Taminova IF, Vorozhtsova IN. Electrocardiographic monitoring of cardiovascular system in sportsmen in the process of preparation for competitions [Elektrokardiograficheskiy kontrol' serdechno-sosudistoy sistemy u sportsmenov v protsesse podgotovki k sorevnovaniyam]. *Russian Cardiology Journal*. 2017; 12 (152): 36-40. [Russian] <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2017-12-36-40>
3. Gorokhov SS. Syndrome of early repolarization of the ventricles on the ECG - the current state of the issue. Communication 1. [Sindrom ranney repolyarizatsii zheludochkov na EKG – sovremennoye sostoyaniye voprosa. Soobshcheniye 1.] *Military medicine: a scientific and practical peer-reviewed journal. Belarusian State Medical University*. Minsk: Krasiko-Print. 2013; 4: 117-24. [Russian]
4. Kottsova ON, Krainova IN. Violations of the rhythm of the heart in sports. [Narusheniya ritma serdtsa v sporte]. *Potential of modern science*. 2017; 2 (28): 43-5. [Russian]
5. Kottsova ON, Krainova IN, Shcherbakova AN, Ichetokina OI. Features of ECG in athletes engaged in skiing. [Osobennosti EKG u sportsmenov, zanimayushchikhsya lyzhnym sportom]. *Collected theses of the 18th congress of the RoKhM and NE, the 10th All-Russian Congress "Clinical Electrocardiology", the 3rd All-Russian Conference of Pediatric Cardiologists FMBA of Russia, April 26-27, 2017, Nizhny Novgorod*. - M: Izd-vo 1 MG MU them IM Sechenov, 2017. p 48. [Russian]
6. Makarov LM, Komolyatova VN, Kiseleva II, Fedina NN. Features ECG in young athletes at the level of higher sportsmanship. [Osobennosti EKG u molodykh sportsmenov urovnya vysshego sportivnogo masterstva]. *Applied sports science*. 2015; 2: 108-14. [Russian]
7. Mikhalyuk EL. Especially in the field of science in sports medicine at the time stage. [Osoblivosti naukovich doslidzhen' u sportivniy meditsini na suchasnomu yetapi]. *Zaporozhye Medical Journal*. 2015; 5 (92): 82-4. [Ukrainian]
8. Mikhalyuk EL. The state of bioelectric activity of the myocardium in athletes-sprinters depending on the sex [Stan bioelektrichnoi aktivnosti miokarda u legkoatletiv-sprinteriv zalezha vid statii]. *Scientific Journal of the National ped un-th them MP Drahomanov. Series №15 "Scientific and Pedagogical Problems of Physical Culture. Physical Culture and Sport": a collection of scientific works. VIP-themed name MP Dragomanov*. 2017; 3K (84) 17: 296-9. [Ukrainian]
9. Mikhalyuk EL. Comparative analysis of ECG data in women and men who specialize in running for 400 meters [Sravnitel'nyy analiz dannykh EKG u zhenshchin i muzhchin, spetsializiruyushchikhsya v bege na 400 metrov]. *Applied sports science. International scientific and practical journal*. 2017; 1 (5): 69-76. [Ukrainian]
10. Mikhalyuk EL, Malakhova SN, Didenko MV. Analysis of electrocardiographic parameters in runners, specializing in running at 100-200 and 400-800 m [Analiz elektrokardiograficheskikh pokazateley u begunov, spetsializiruyushchikhsya v bege na 100-200 i 400-800 m]. *Medical support of sports of the highest achievements: the collection of materials of 1 scientific and practical conference*, October 17, 2014. Moscow, 2014. P 126-8. [Russian]
11. Mkrtychan LA, Sukharukova OV, Kalmykova EG. Assessment of the state of the cardiovascular system in athletes of acyclic sports [Otsenka sostoyaniya serdechno-sosudistoy sistemy u sportsmenov atsiklicheskikh vidov sporta]. *Collected materials of the XII International Scientific Conference on the Status and Perspectives of the Development of Medicine in Sports of Higher Achievements "SportMed -2017 "*. December 7-8, 2017. Moscow, 2017. P.104-5. [Russian]
12. Svetlichkina AA, Kozlyatnikova OA. Planning the intensity of physical exertion on the basis of electrocardiography studies in highly qualified athletes and students of the Astrakhan State Medical University [Planirovaniye intensivnosti fizicheskikh nagruzok na osnovanii issledovaniy elektrokardiografii u vysokokvalifitsirovannykh sportsmenov i studentov Astrakhanskogo GMU]. *Uchenye zapiski universiteta im PF Lesgaft*. 2016; 3 (133): 214-7. [Russian]
13. Syshko D.V. Characteristics of electrical processes of the heart at boxers under conditions of vestibular irritations [Kharakteristika elektricheskikh protsessov serdtsa u bokserov v usloviyakh vestibulyarnykh razdrzheniy]. *Pedagogics, psychology and medical-biological problems of physical education and sports*. Zb sciences works ed SS Ermakov. 2009; 11: 114-7. [Russian]
14. Khodarev SV, Kuzina LV, London EM. Features of electrocardiographic research in sports cardiology [Osobennosti elektrokardiograficheskogo issledovaniya v sportivnoy kardiologii]. *Therapeutic physical training and sports medicine*. 2010; 7 (79): 31-5. [Russian]
15. Chichkov MYu, Svetlichkina AA, Chichkova MA, Kovaleva NA. Syndrome of early repolarization of the ventricles in professional athletes [Sindrom ranney repolyarizatsii zheludochkov u professional'nykh sportsmenov]. *Modern problems of science and education*. 2016; 5: 89-93. [Russian]
16. Haissaguerre M, Derval N, Sacher F, Jesel L, Deisenhofer I, de Roy L, Pasquie J-L, Nogami A, Babuty D, et al. Sudden Cardiac Arrest Associated with Early Repolarization. *N Engl J Med*. 2008; 358: R 2016-2023. DOI: 10.1056/NEJMoa071968
17. Sofi F, Capalbo A, Pucci N, et al. Cardiovascular evaluation, including resting and exercise electrocardiography. *BMJ*. 2008; 12: 337-46.

18. Surawicz B. *Comprehensive Electrocardiology: Theory and Practice in Health and Disease*. Eds PW McFarlane, TDV Laerie. New York, 1989. Vol 1: 512-63.
19. Swiatowiec A, Krol W, Kuch M, Mamcarz A. Analysis of the 12-lead electrocardiogram in top competitive professional athletes in the light of recent guidelines. *Kardiologia Polska*. 2009; 67: 1095-102.
20. Wellens HJ. Early Repolarization Revisited. *N Engl J Med*. 2008; 358: 2063-5. PMID: 18463384. DOI: 10.1056 / NE-JMe0801060

УДК 616.12 - 073.7: 796.8

АНАЛИЗ ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАФИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЕДИНОБОРЦЕВ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СПОРТИВНОЙ КВАЛИФИКАЦИИ

Михалюк Е. Л., Гунина Л. М., Кузьменко М. В.

Резюме. Целью работы было проведение анализа электрокардиографических показателей у единоборцев в зависимости от спортивной квалификации. После проведенного скрининга 6224 электрокардиограмм выделена группа спортсменов, занимающихся контактными единоборствами – 462 человека, в том числе 255 боксеров, 127 кикбоксеров и 80 тхэквондистов. Боксеры уровня мастер спорта – мастер спорта международного класса отличаются от менее квалифицированных боксеров меньшим числом лиц с дыхательной аритмией, меньшим количеством спортсменов с частотой сердечных сокращений более 80 уд / мин, большим числом лиц с брадикардией и с изменениями на ЭКГ за счет синдрома ранней реполяризации желудочков и миграции водителя ритма. У кикбоксеров уровня мастер спорта – мастер спорта международного класса чаще встречается брадикардия, реже дыхательная аритмия и частота сердечных сокращений в пределах 61-79 уд./мин. При этом отсутствуют достоверные различия по изменениям на ЭКГ. Среди тхэквондистов квалификации «мастер спорта Украины – мастер спорта международного класса» чаще встречается брадикардия, меньше лиц с частотой сердечных сокращений в пределах 61-79 уд./мин и отсутствуют различия по изменениям на ЭКГ по сравнению с тхэквондистами квалификации «I разряд – кандидат в мастера спорта Украины». После физической нагрузки в виде субмаксимального теста PWC170 у всех спортсменов с АВ-блокадой 1 степени, или нижнепредсердным ритмом и миграцией водителя ритма произошло восстановление синусового ритма. У спортсменов с синдромами CLC и неполной блокады передней ветви левой ножки пучка Гиса по данным эхокардиографии не обнаружены дилатация и гипертрофия сердца, а наличие синдрома ранней реполяризации желудочков и неполной блокады правой ножки пучка Гиса следует рассматривать как особенности ЭКГ в этой категории спортсменов.

Ключевые слова: бокс, кикбоксинг, тхэквондо, электрокардиограмма, синдромы CLC, неполная блокада передней ветви левой ножки пучка Гиса, синдром ранней реполяризации желудочков, неполная блокада правой ножки пучка Гиса, АВ-блокада 1 степени, нижнепредсердный ритм, миграция водителя ритма, спортсмены единоборцы от III разряда до мастера спорта международного класса.

UDC 616.12 - 073.7: 796.8

Analysis of Electrocardiographic Indicators in Combating Sportsmen Depending on their Sports Qualification

Mikhalyuk E. L., Gunina L. M., Kuzmenko M. V.

Abstract. Increasing the effectiveness of athletes training process is impossible without improving the system of assessing the functional state of their cardiovascular system. Experts in the field of sports medicine with the help of electrocardiography proved that the cardiovascular system is the most responsive system to changes in both the external and internal environment.

The purpose of the study was the analysis of the results of changes in electrocardiographic parameters in single combaters depending on the growth of their sports skills.

Material and methods. We analyzed 6224 electrocardiograms of athletes of qualification from the youth category to the honored masters of sports of both sexes, aged from 5 to 40 years. The total number of surveyed individuals was thoroughly studied and the following sports were selected: martial arts – 462 athletes, boxing – 255 sportsmen, kickboxing – 127 sportsmen, and taekwondo – 80 athletes who were surveyed during the preparatory period of the training process.

Results and discussion. Athletes with an AV-blockade of the 1st degree, anesthetic rhythm and rhythm driver migration on a bicycle test performed a submaximal PWC₁₇₀ test. Athletes with CLC syndromes and incomplete blockade of the right hip leg underwent the procedure of echocardiography. For reliable information on the effect of specific physical activity on the bioelectric activity of myocardium monoliths, it is expedient to conduct an

analysis of the results obtained separately for each particular sport (boxing, kickboxing, taekwondo), taking into account sports qualification.

Boxers of the level MS-MSIC differ from less skilled boxers by fewer people with respiratory arrhythmia, fewer athletes with heart rate more than 80 beats/min, more people with bradycardia and with changes in ECG due to SEVR and migration of driver of rhythm. In kickboxers of the level MS-MSIC, bradycardia is more common, respiratory arrhythmia and heart rate are rarer in the range of 61-79 beats/min, with no significant differences with regard to ECG changes. Among taekwondo sportsmen of the level MS-MSIC bradycardia is more common, there are fewer people with heart rate within 61-79 beats/min and there are no differences regarding ECG changes in comparison with the taekwondo sportsmen of the level CMS-1 qualification.

Conclusions. After physical activity in the form of a submaximal test PWC₁₇₀, all athletes with AV-blockade of the 1st degree, or atherosclerotic rhythm and migratory rhythm driver, recovered sinus rhythm. Athletes with CLC and ILBBBG syndromes did not find dilatation and hypertrophy of the heart according to echocardiography data, and the presence of SEVR and IRBBB should be considered as features of the ECG in this category of athletes.

Keywords: skilled athletes single combat, boxing, kickboxing, taekwondo, electrocardiogram, heart rate, cardiac rhythm, syndrome of early ventricular repolarization.

Стаття надійшла 05.03.2018 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs03.03.184

УДК 616.314.1–089.28–039.78

Мандич О. В.

АНАЕРОБНА МІКРОФЛОРА ТА ЇЇ АСОЦІАТИВНІ ЗВ'ЯЗКИ У РІЗНИХ БІОТОПАХ РОТОВОЇ ПОРОЖНИНИ У ОСІБ МОЛОДОГО ВІКУ ЗІ СКУПЧЕНІСТЮ ЗУБІВ НА ТЛІ ХРОНІЧНОГО КАТАРАЛЬНОГО ГІНГІВІТУ

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького,
кафедра терапевтичної стоматології факультету післядипломної освіти,
Волинська філія, Луцьк, Україна

dr.mandych@gmail.com

У статті представлені результати вивчення вмісту анаеробної мікрофлори на вільній поверхні зуба, міжзубних проміжках та ясенних борозен у пацієнтів зі скупченістю зубів на тлі хронічного катарального гінгівіту.

Мета дослідження – вивчити частоту анаеробної мікрофлори та характер їх асоціативних зв'язків у різних біотопах ротової порожнини у пацієнтів зі скупченістю зубів на тлі хронічного катарального гінгівіту. Для визначення ролі мікроекологічних порушень у пацієнтів зі скупченістю зубів на тлі хронічного катарального гінгівіту були проведені ДНК-полімеразні методи дослідження. За допомогою ПЛР-діагностики визначали наявність пародонтопатогенів у осіб зі скупченістю зубів на тлі хронічного катарального гінгівіту (основна група) та у досліджуваних зі скупченістю зубів без пародонтологічної патології (порівняльна група).

Встановлено, що у даного контингенту хворих частота висівання анаеробної мікрофлори у біотопах порожнини рота та ідентифікація їх асоціацій була значно вище, ніж у осіб зі скупченістю зубів без пародонтологічної патології. У осіб молодого віку зі скупченістю зубів на тлі хронічного катарального гінгівіту виявлено підвищену частоту висівання анаеробної мікрофлори та збільшення зустрічальності її асоціативних зв'язків.

Ключові слова: анаеробна мікрофлора, скупченість зубів, хронічний катаральний гінгівіт.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дана робота є фрагментом нау-

ково-дослідної роботи кафедри терапевтичної стоматології ФПДО Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького «Екологія та пародонт. Взаємозв'язок захворювань пародонта та загальносоматичної патології. Дисфункція скронево-нижньощелепового суглобу», № державної реєстрації 0114U000112.

Вступ. Відомо, що аномалії зубощелепової системи є однією з найбільш поширених патологій у дітей і дорослих і провідне місце серед них має скупчене положення зубів [4, 5]. Встановлено, що тісне положення зубів, в більшості випадків, супроводжується захворюваннями пародонта, ураженням твердих тканин зубів, функціональними порушеннями зубощелепової системи та психоемоційними розладами пацієнтів [1, 2]. З іншого боку, ортодонтичне лікування тісного положення зубів з використанням ортодонтичної апаратури може мати негативний вплив на тканини пародонта, погіршувати стан гігієни порожнини рота у даного контингенту хворих [2, 3]. Можливість адаптації організму до тривалого впливу таких негативних чинників залежить від функціонального стану стрес-реалізуючих процесів, які забезпечують неспецифічну резистентність організму [1, 4, 5].

Сучасний рівень знань про етіологію і патогенез захворювань опорного апарату зубів однозначно визнає пародонтальну мікрофлору як домінуючий причинний фактор. Патогенність бактерій по відношенню до тканин пародонта при наявності зубощелепових аномалій обумовлена різким збільшенням числа мікроорганізмів та їх специфічним

складом, які виражають свій патогенний ефект у певних комбінаціях [2, 3, 5].

Мета дослідження. Вивчити частоту анаеробної мікрофлори та характер їх асоціативних зв'язків у різних біотопах ротової порожнини у пацієнтів зі скученістю зубів на тлі хронічного катарального гінгівіту.

Матеріали та методи дослідження. Для визначення ролі мікроекологічних порушень за рахунок надлишкового росту пародонтопатогенною мікрофлорою вільної поверхні зубів, міжзубних проміжків та ясенної борозни у пацієнтів зі скученістю зубів на тлі ХКГ були проведені ДНК-полімеразні методи дослідження.

За допомогою ПЛР-діагностики визначали наявність пародонтопатогенів у 32 осіб зі скученістю зубів на тлі ХКГ (основна група), та у 30 досліджуваних зі скученістю зубів без пародонтологічної патології (порівняльна група) (табл. 1).

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.

Вивчаючи мікробіоценоз вільної поверхні зубів у даного контингенту хворих, звертало увагу, що у осіб основної групи частота виявлення на вільній поверхні зубів *Prevotella intermedia* та *Bacteroides forsythus* складала 37,50±8,56% та 31,25±8,19%, при повній відсутності даних видів мікроорганізмів у цьому біотопі у пацієнтів порівняльної групи. При

цьому, у людей основної групи частота виявлення *Treponema denticola* та *Actinobacillus actinomycetemcomitans* були у 1,9 та 1,2 рази вище, ніж у осіб порівняльної групи, $p > 0,05$. Слід зауважити, що у пацієнтів зі скученістю зубів на тлі ХКГ частота виявлення *Porphyromonas gingivalis* на даному біотопі становила 25,00±7,65%, при повній відсутності даного виду у пацієнтів зі скученістю зубів без пародонтологічної патології.

Досліджуючи частоту виявлення мікроорганізмів у міжзубних проміжках, нами встановлено, що у пацієнтів основної групи різко зростала присутність бактерій у даному біотопі у порівнянні з даними у осіб зі скученістю зубів без пародонтологічної патології. Так, частота висівання *Prevotella intermedia* становила у основній групі 62,50±8,56% проти 16,67±6,80% у порівнянні, $p < 0,01$; *Bacteroides forsythus* – 65,63±8,40% при відсутності даного пародонтопатогена у пацієнтів групи порівняння; *Treponema denticola* – 59,38±8,68% проти 30,00±8,37% у порівнянні, $p < 0,05$; *Actinobacillus actinomycetemcomitans* – 62,50±8,56% проти 36,67±8,79% – у групі порівняння, $p < 0,05$. Звертало увагу, що у пацієнтів зі скученістю зубів на тлі ХКГ частота виявлення *Porphyromonas gingivalis* була значно вище, ніж у осіб з даною зубощелеповою аномалією без супутніх захворювань тканин пародонта (81,25±6,90% проти 13,33±6,81%, $p < 0,01$).

У ясенній борозні пацієнтів зі скученістю зубів на тлі ХКГ превалювали наступні види мікроорганізмів: *Porphyromonas gingivalis* (100%), *Bacteroides forsythus* (75,00±7,65%), *Prevotella intermedia* (68,75±8,19%), $p < 0,01$. При цьому, частота виявлення *Treponema denticola* та *Actinobacillus actinomycetemcomitans* не відрізнялась від даних біотопу ясенної борозни у досліджуваних зі скученістю зубів без захворювань тканин пародонта.

Таблиця 1 – Частота виявлення пародонтопатогенів у пацієнтів груп дослідження з біотопів порожнини рота

Групи дослідження	Біотоп	<i>Prevotella intermedia</i>		<i>Bacteroides forsythus</i>		<i>Treponema denticola</i>		<i>Actinobacillus actinomycetemcomitans</i>		<i>Porphyromonas gingivalis</i>	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Основна група (n=32)	Вільна поверхня зуба	12	37,50±8,56	10	31,25±8,19	10	31,25±8,19	9	28,13±7,95	8	25,00±7,65
	Міжзубні проміжки	20	62,50±8,56°	21	65,63±8,40	19	59,38±8,68°°	20	62,50±8,56°°	26	81,25±6,90°
	Ясенна борозна	22	68,75±8,19°	24	75,00±7,65°	18	56,25±8,80	19	59,38±8,68	32	100
Порівняльна група (n=30)	Вільна поверхня зуба	0	0	0	0	5	16,67±6,80	7	23,33±7,72	0	0
	Міжзубні проміжки	5	16,67±6,80	0	0	9	30,00±8,37	11	36,67±8,79	4	13,33±6,21
	Ясенна борозна	2	6,67±2,15	7	23,33±7,72	12	40,00±8,94	15	50,00±9,13	10	33,33±8,61

Примітка: ° $p < 0,01$; °° $p < 0,05$ – достовірна різниця значень стосовно даних порівняльної групи.

Частота виявлення асоціацій пародонтопатогенів з ясенних борозен пацієнтів груп дослідження (табл. 2) показала, що у осіб основної групи контамінації з двох видів мікроорганізмів зустрічались у 2,6 рази частіше, ніж у пацієнтів порівняльної групи: $76,67 \pm 7,48\%$ проти $30,00 \pm 8,37\%$, $p < 0,01$.

При цьому, у пацієнтів зі скученістю зубів на тлі ХКГ асоціації *Treponema denticola* – *Actinobacillus actinomycetemcomitans* виявлялись у 1,9 рази, *Bacteroides forsythus* – *Treponema denticola* у 2,2 рази, $p > 0,05$ та *Prevotella intermedia* – *Porphyromonas gingivalis* у 3,7 рази, $p < 0,01$, частіше, ніж у осіб з зубощелеповою аномалією без супутніх захворювань тканин пародонта.

Асоціації з трьома і більше видів мікроорганізмів досліджували тільки у пацієнтів основної групи, що становило $21,88 \pm 7,31\%$. При цьому, у найбільшій кількості спостерігали контамінацію бактерій *Bacteroides forsythus* – *Treponema denticola* – *Porphyromonas*

gingivalis – $9,38 \pm 3,15\%$. Частота виявлення асоціацій *Bacteroides forsythus* – *Treponema denticola* – *Prevotella intermedia* та *Bacteroides forsythus* – *Treponema denticola* – *Actinobacillus actinomycetemcomitans* зустрічались у пацієнтів основної групи в однакових процентних відсотках – $6,25 \pm 2,10\%$.

Висновки. Таким чином, у осіб молодого віку зі скученістю зубів на тлі хронічного катарального гінгівіту виявлено підвищену частоту висівання анаеробної мікрофлори та збільшення зустрічальності її асоціативних зв'язків, що призводить до інтенсифікації та обтяжує перебіг запальних захворювань тканин пародонта при наявності зубощелепових аномалій.

Перспективи подальших досліджень. Дослідити частоту та щільність колонізації аеробної мікрофлори у біотопах ротової порожнини пацієнтів зі скученістю зубів на тлі хронічного катарального гінгівіту.

Таблиця 2 – Частота виявлення асоціацій пародонтопатогенів ясенної борозни у пацієнтів груп дослідження

Види мікроорганізмів	Основна група (n=32)		Порівняльна група (n=30)	
	абс.	%	абс.	%
Асоціації з 2 видів мікроорганізмів:	23	$76,67 \pm 7,48^\circ$	9	$30,00 \pm 8,37$
1. <i>Treponema denticola</i> – <i>Actinobacillus actinomycetemcomitans</i>	8	$25,00 \pm 7,65$	4	$13,33 \pm 6,20$
2. <i>Bacteroides forsythus</i> – <i>Treponema denticola</i>	7	$21,88 \pm 7,31$	3	$10,00 \pm 3,47$
3. <i>Prevotella intermedia</i> – <i>Porphyromonas gingivalis</i>	8	$25,00 \pm 7,65^\circ$	2	$6,67 \pm 2,19$
Асоціації з 3 і більше видів мікроорганізмів:	7	$21,88 \pm 7,31$	0	0
1. <i>Bacteroides forsythus</i> – <i>Treponema denticola</i> – <i>Porphyromonas gingivalis</i>	3	$9,38 \pm 3,15$	0	0
2. <i>Bacteroides forsythus</i> – <i>Treponema denticola</i> – <i>Prevotella intermedia</i>	2	$6,25 \pm 2,10$	0	0
3. <i>Bacteroides forsythus</i> – <i>Treponema denticola</i> – <i>Actinobacillus actinomycetemcomitans</i>	2	$6,25 \pm 2,10$	0	0

Примітка: $^\circ p < 0,01$ – достовірна різниця значень стосовно даних порівняльної групи.

References

1. Bandrivska NN. Mikrobni asotsiatsiyi parodontalnoi kysheni u pratsivnykiv tsementnoho vyrobnytstva, khvorykh na heneralizovanyi parodontyt. *Novyny stomatolohiyi*. 2009; 4: 53-8. [Ukrainian]
2. Makarenko MV. Stan hihiyeny porozhnyny rota ta vyznachennya osnovnykh faktoriv ryzyku vynyknennya zapalnykh zakhvoryuvan tkanyn parodonta. *Medychni perspektivy*. 2011; 3: 81-5. [Ukrainian]
3. Bandrivskiy YuL, Bandrivska NN. Mikrobiolohichniy sklad zubnoho kamenyu u pratsivnykiv tsementnoho vyrobnytstva, khvorykh na heneralizovanyi parodontyt. *Zdobutky klinichnoi ta eksperymentalnoi medytsyny*. Ternopil: TDMU «Ukrmedknyha», 2009. s. 50-1. [Ukrainian]
4. Turusova EV, Hrytsenko EA, Ratokhyna SV. Otseuka vlyanyya patolohiyi okklyuziyi na sostoyanye tkaney parodonta. *Byul med ynter konf*. 2013; 3: 595-8. [Russian]
5. Schätzle M, Löe H, Bürgum W, Anerud A, Boysen H, Lang NP. Clinical course of chronic periodontitis. Role of gingivitis. *J Clin Periodont*. 2013; 30: 887-901. PMID: 14710769. <https://doi.org/10.1034/j.1600-051X.2003.00414.x>

УДК 616.314.1–089.28–039.78

АНАЭРОБНАЯ МИКРОФЛОРА И ЕЕ АССОЦИАТИВНЫЕ СВЯЗИ В РАЗЛИЧНЫХ БИОТОПАХ РОТОВОЙ ПОЛОСТИ У ЛИЦ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА СО СКУЧЕННОСТЬЮ ЗУБОВ НА ФОНЕ ХРОНИЧЕСКОГО КАТАРАЛЬНОГО ГИНГИВИТА

Мандыч А. В.

Резюме. В статье представлены результаты изучения содержания анаэробной микрофлоры на свободной поверхности зуба, в межзубных промежутках и десневых борозд у пациентов со скученностью зубов на фоне хронического катарального гингивита.

Цель исследования – изучить частоту анаэробной микрофлоры и характер их ассоциативных связей в различных биотопах ротовой полости у пациентов со скученностью зубов на фоне хронического катарального гингивита.

Материалы и методы. Для определения роли микрoэкологических нарушений у пациентов со скученностью зубов на фоне хронического катарального гингивита были проведены ДНК-полимеразные методы исследования. С помощью ПЦР-диагностики определяли наличие пародонтопатогенов у лиц со скученностью зубов на фоне хронического катарального гингивита (основная группа) и у исследуемых со скученностью зубов без пародонтологической патологии (сравнительная группа).

Результаты и обсуждение. Установлено, что у данного контингента больных частота высевания анаэробной микрофлоры в биотопах полости рта и идентификация их ассоциаций была значительно выше, чем у лиц со скученностью зубов без пародонтологической патологии.

Выводы. У лиц молодого возраста со скученностью зубов на фоне хронического катарального гингивита выявлено повышенную частоту высевания анаэробной микрофлоры и увеличение встречаемости ее ассоциативных связей.

Ключевые слова: анаэробная микрофлора, скученность зубов, хронический катаральный гингивит.

UDC 616.314.1-089.28-039.78

Anaerobic Microflora and its Associative Connections in Different Biotores of Oral Cavity in Young Patients with Crowded Teeth on the Background of Chronic Catarrhal Gingivitis

Mandysh A. V.

Abstract. The pathogenicity of bacteria in relation to periodontal tissues at the presence of maxillo-dental abnormalities is conditioned by the sharp increase of number of microorganisms and their specific composition that express their pathogenic effect in certain combinations. The article presents the results of study of anaerobic micro flora content on free surface of the tooth, interdental intervals and gingival furrows in patients with crowded teeth on the background of chronic catarrhal gingivitis (hereinafter – CCG).

The purpose of the study is to research the frequency of anaerobic micro flora and the nature of their associative connections in different biotopes of oral cavity in patients with crowded teeth on the background of CCG.

Materials and methods. The DNA polymerase methods of research for determination of the role of micro ecological disorders in patients with crowded teeth on the background of CCG were conducted. Using PCR-diagnostic we determined the presence of parodontopathogens in patients with crowded teeth on the background of CCG (main group) and in the examined patients with crowded teeth but without periodontal pathologies (comparison group).

Results and discussion. Studying the microbiocenosis of free surface of the teeth it was noticed that in main group patients the frequency of *Treponema denticola* and *Actinobacillus actinomycetemcomitans* determination was 1.9 and 1.2 times higher than in the comparison group. Investigating the frequency of detecting microorganisms in the interdental intervals, we found out that in the main group patients there was a sharp increase of bacteria in this biotope comparing to the data of patients with crowded teeth without periodontal pathology. The frequency of associations of parodontopathogens from gingival fissures in patients of the study groups showed that the main group patients had contaminations of two types of microorganisms 2.6 times more often than the comparison group patients. It was also noticed that this group patients had significantly higher frequency of anaerobic micro flora seeding in the biotopes of oral cavity and identification of their associations than the patients with crowded teeth without periodontal pathology.

Conclusions. The obtained data revealed increased frequency of anaerobic micro flora seeding and the increase of its occurrence associative connections in young age patients with crowded teeth on the background of chronic catarrhal gingivitis. This fact intensifies and aggravates the inflammatory diseases of periodontal tissues at the presence of maxillo-dental abnormalities.

The prospects for further research can be connected with investigating the frequency and density of aerobic microorganisms' colonization in the biotopes of oral cavity in patients with crowded teeth on the background of chronic catarrhal gingivitis.

Keywords: anaerobic micro flora, crowded teeth, chronic catarrhal gingivitis.

Стаття надійшла 17.02.2018 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

ПОГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ

DOI: 10.26693/jmbs03.03.188

УДК 616-036.86:347.151

Борисова І. С.

ВИЗНАЧЕННЯ ОЗНАК ІНВАЛІДНОСТІ В КЛІНІЦІ СІМЕЙНОГО ЛІКАРЯ: УВАГА НА ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН СЕРЦЕВО-СУДИННОЇ СИСТЕМИ

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», Дніпро, Україна

doctorinnaborisova1@gmail.com

У статті означено необхідність використання в клінічній практиці особливих критеріїв, що характеризують порушення життєдіяльності хворих. В практиці медико-соціальної експертизи порушення критеріїв життєдіяльності та ступінь їх вираженості сьогодні використовують як ознаки інвалідності та характеристики відновного (реабілітаційного) лікування. Питання медико-соціальної експертизи щодо визначення у хворих або осіб з інвалідністю ознак стійкої непрацездатності (ознак інвалідності) в повсякденній практиці лікаря загальної практики-сімейного лікаря є досить важливими і мають певні особливості у зв'язку з використанням «соціальних» критеріїв. У хворих із захворюваннями серцево-судинної системи основними критеріями життєдіяльності, що порушуються: здатність до пересування, порушення здатності до трудової діяльності; здатність до самообслуговування та здатність до навчання (в контексті потреби отримання нової професії - перенавчання).

У хворих із захворюваннями системи кровообігу для об'єктивізації визначення ступеню порушень критеріїв життєдіяльності повинні широко використовуватись додаткові методи дослідження із визначенням функціонального стану серцево-судинної системи. Для визначення порушень критеріїв життєздатності у хворих з серцево-судинних захворювань необхідно ретельне дослідження функціонального стану серцево-судинної системи шляхом функціональних навантажувальних проб і додаткових досліджень, які характеризують функціональну здатність кровообігу, зокрема, ЕхоКГ дослідження та добове дослідження показників тиску й електрокардіографічної активності міокарду.

Ключові слова: серцево-судинна система, функціональний стан, інвалідність, медико-соціальна експертиза, критерії порушень життєдіяльності

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дослідження є фрагментом науково-дослідної роботи «Розробка клініко-експертних підходів до оцінки обмеження життєдіяльності хворих та інвалідів з ревматичними ураженнями суглобів, внутрішніх органів та визначення реабілітаційного потенціалу на різних стадіях захворювань», № державної реєстрації 0105U007832, шифр ІН.05.06.

Вступ. У повсякденній клінічній практиці лікарями використовуються різні критерії оцінки та ефективності лікування: клінічні, соціальні, спеціалізовані для окремих захворювань та ін. До клінічних критеріїв відносять одужання й поліпшення – стани пацієнтів, що визначають тільки функціональне відновлення (на органному рівні) і характеризують досягнутий рівень медичної реабілітації. Такі критерії, на жаль, не визначають віддалені наслідки лікування та реабілітації, міру відновлення функцій, відновлення тих чи інших критеріїв життєздатності, що проявляються, насамперед, в соціально-побутовій та професійній, трудовій діяльності пацієнта. Наприклад, одужання характеризує повне відновлення функцій, але не дозволяє оцінити яка міра порушення функцій (легка, значна або різко виражена) була у пацієнта до проведення реабілітаційного, відновного лікування і яка міра порушення функцій пацієнта залишилась в клініці після лікування. Якщо у хворого до реабілітації

було помірне порушення функцій, а після лікування залишилися порушення легкого ступеню – таке лікування може характеризуватися як значне поліпшення. В той же час, відновлення в процесі лікування різкого порушення функцій пацієнта до стану значного порушення функцій оцінюється, зазвичай, - як незначне поліпшення. Хоча і пацієнт і лікар розуміють, що відбулося достатнє для покращення для відновлення у пацієнта здатності до самообслуговування й здатності до трудової діяльності.

Соціальні критерії лікування використовують оцінку працездатності та втрат держаних коштів від непрацездатності. До таких критеріїв відносять: частоту або число випадків тимчасової непрацездатності; її тривалість; показники інвалідності, в тому числі оцінку її тяжкості. Особливістю цих критеріїв є те, що вони відображають ефективність лікування і реабілітації тільки на соціальному рівні. Наведені критерії мають ще один недолік: різноманіття хворих, які в цьому випадку є об'єктом лікування та реабілітації, вимагає їх додаткового розподілу на групи для вірогідної оцінки через оцінювання аналогічної контрольної групи для порівняння показників трудових втрат. Даний критерій дуже важко реалізувати в клінічній практиці.

Таким чином, звичні та загальноприйняті в лікувальній практиці критерії клінічної оцінки результатів реабілітаційного лікування прості та зрозумілі, але не завжди в повній мірі відображають ефективність відновного лікування, особливо у осіб з інвалідністю, у зв'язку із тим, що не враховують соціальної та соціально-побутові ефекти лікування.

Сьогодні, відповідно до статистичних даних «Всесвітнього огляду в галузі охорони здоров'я», близько 785 мільйонів осіб живуть з інвалідністю, що становить 15,6% населення світу. В «Доповіді про глобальний тягар хвороб» за 2011 рік наведені інші цифри, щодо глобальних оцінок кількісного складу осіб з інвалідністю - 975 мільйонів чоловік, що становить 19,4% населення світу [1]. Отже, чисельність інвалідів зростає. Це відбувається у зв'язку з різними причинами. Старіння населення – одна з них. Зрозуміло, що літні люди у зв'язку із низкою захворювань схильні до розвитку ознак інвалідності. Глобальне зростання неінфекційних хронічних захворювань (цукровий діабет, ішемічна хвороба серця, гіпертонічна хвороба, хронічне обструктивне захворювання, бронхіальна астма) – ще одна з причин росту кількості осіб з інвалідністю. На жаль, у країнах з низьким і середнім рівнем доходу та в країнах із локальними воєнними конфліктами на частку хронічних хвороб приходить до 66,5% загальної кількості років, прожитих з інвалідністю [1, 2, 3].

В Україні, за статистичними даними, чисельність людей з інвалідністю в останні роки не перевищує 6% [3]. В абсолютних цифрах це становить загальна кількість інвалідів – 2 709 982 осіб; інвалідів I групи - 310 494 осіб; інвалідів II групи – 1078 721 осіб; інвалідів III групи – 1155 646 осіб; дітей-інвалідів – 165 121 осіб [6]. За підсумками результатів роботи медико-соціальних комісій держави, перше рангове місце серед дорослого населення посідають хвороби органів серцево-судинної системи, частка яких становить 22,5% [3].

У 2001 році робоча група ВООЗ, з метою забезпечення уніфікації оцінки показників здоров'я та оцінки відновного (реабілітаційного) лікування запропонувала Міжнародну класифікацію функціонування, обмежень життєдіяльності та здоров'я (МКФ) [9]. Положення даної роботи стали основою державних нормативних документів, на яких ґрунтується робота лікарів загальної практики, лікарів ЛКК і лікарів МСЕК з оцінки ознак інвалідності та оцінювання відновного лікування та реабілітації осіб з інвалідністю. Таким документами є: Постанова КМ №1317 від 3 грудня 2009 р. N 1317 «Питання медико-соціальної експертизи (із змінами, внесеними згідно з Постановами КМ № 752 від 18.08.2010 № 762 від 20.07.2011; № 485 від 31.05.2012; № 482 від 26.06.2015; № 874 від 21.10.2015; № 569 від 31.08.2016), Постанова КМ від 21 січня 2015 р. N 10 «Про затвердження переліку анатомічних дефектів, інших необоротних порушень функцій органів і систем організму, станів та захворювань, за яких відповідна група інвалідності встановлюється без зазначення строку повторного огляду» та Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 05.09.2011 р. N 561 « Про затвердження Інструкції про встановлення груп інвалідності» та розробленими на їх основі науково-методичних, методичних та науково-практичних посібників та рекомендацій [2, 4, 5, 10].

Оцінка ефективності відновного лікування та реабілітації відповідає тривимірній концепції наслідків хвороби, що відображені у зазначених документах. Її складовими є: концепція наслідків хвороб, що проявляється порушенням здоров'я зі стійким розладом функцій організму і може бути обумовлена захворюваннями, наслідками травм або дефектами; порушення критеріїв життєдіяльності особи; концепція «соціальний фактор», яка визначається як необхідність в соціальному захисті або допомозі з боку держави.

В практиці медико-соціальної експертизи рекомендовано використовувати критерії порушень основних ознак життєдіяльності хворих та осіб з інвалідністю. Ступінь обмеження життєдіяльності – величина відхилення від норми діяльності людини.

Ступінь обмеження життєдіяльності характеризується одним або поєднанням декількох зазначених найважливіших його критеріїв. Визначають три ступені обмеження життєдіяльності людини: помірно виражене, виражене і значне [8, 9].

У хворих з ураженням серцево-судинної системи (ССС), зокрема, з ІХС, ГХ, серцевою недостатністю – основними критеріями життєдіяльності, що порушуються:

- порушення здатності до пересування;
- порушення здатності до трудової діяльності;
- порушення здатності до самообслуговування;
- порушення здатності до навчання (в контексті потреби отримання нової професії - перенавчання).

Незначні порушення кровообігу визначають початкові, помірного ступеню вираженості порушення означених критеріїв життєдіяльності. Вони проявляються задишкою при значному фізичному навантаженні, синдромом стенокардії, що відповідає I або II ФК, за умов СН I або II А ст. Такі стани визначаються частіше у молодих та середнього віку хворих із одним або 2-х судинним атеросклеротичним ураженням. Лабораторні та інструментальні дослідження, в тому числі результати функціональних навантажувальних проб, свідчать про незначні відхилення від показників здорових. Переносимість ФН вища за 600 кгм/хв; споживання кисню перевищує 6 МЕТ. Проба з 6 хвилинною ходою – більше ніж 551 м. Реакція на ФН – адекватна, що підтверджується приростом АТ приблизно на 15%; ЧСС відновлюється на протязі 3-5 хв. Показники ехоКГ – в нормі; на ЕКГ – епізоди ішемії відсутні, можуть виявлятися порушення ритму, що не становлять загрози для життя. Легкі порушення функціонального стану ССС рідко призводять до порушень критеріїв життєдіяльності хворого. Фізична активність та мобільність таких хворих збережена практично в повній мірі. За умов виконання хворим тяжких видів праці (II, III та IV класи шкідливості за Гігієнічною класифікацією за показниками шкідливості та небезпечності факторів виробничого середовища, важкості та напруженості трудового процесу, затвердженою Наказом МОЗ України № 248 від 08.04.2014 р.) обумовлюють помірний (перший) ступінь порушення здатності до трудової діяльності [5, 7]. Для збереження можливості працювати, необхідно вилучити із переліку можливих видів праці: тяжкий фізичний труд; роботу на конвейері; нічні зміни та відрядження; роботу в несприятливих кліматичних умовах.

Значні порушення кровообігу обумовлюють значний ступінь порушення критеріїв життєдіяльності хворого або особи з інвалідністю із захворюваннями ССС. Це досить чіткі прояви клінічної симпто-

матики, що відповідають критеріям стенокардії напруги III ФК із проявами СН II А, частіше у поєднанні з порушеннями ритму. При холтеровському ЕКГ дослідженні можливо виявити і порушення провідності. Лабораторні та інструментальні дослідження, зокрема з використанням функціональних навантажувальних проб, виявляють у таких хворих або осіб з інвалідністю виражені відхилення від норми. Переносимість ФН в межах 400 – 600 кгм/хв; споживання кисню не перевищує 5-6 МЕТ. Проба з 6-хвилинною ходою – в межах 300 – 551 м. При цьому, реакція на ФН, за показником приросту АТ, тільки наближається до 10%; відновлення ЧСС та показника загального стану перевищує 5 хв. При добовому моніторингу ЕКГ виявлені епізоди ішемії загалом можуть складати від 4 до 10%; порушення ритму та провідності можуть визначатися, навіть у стані спокою. При ехоКГ-дослідженні можуть визначатися ознаки систолічної дисфункції, ФВ ЛШ може становити менше за 50% при зниженні скоротливості ЛШ. Морфологічним субстратом таких клінічних проявів частіше є мільтифокальне ураження або атеросклеротичне ураження великих провідних коронарних судин більше ніж на 50%.

Такі значні порушення функціонального стану ССС обумовлюють стійкі та значного ступеню порушення критеріїв життєдіяльності хворого. Насамперед обмежується в значному ступені здатність до трудової діяльності. Обмеження такого хворого або особи з інвалідністю характеризується станом, коли можливість до виконання будь якої праці можливо лише в спеціально створених умовах, що значно звужує коло вибору видів професій і категорій праці. Також значно обмежується здатність до пересування. При цьому зменшується темп пересування, відстань, яку може подолати хворий за певний час. Обов'язковою ознакою значного порушення до пересування є виникнення регулярної потреби допомоги інших осіб, і залежність від додаткових технічних засобів. В даному випадку – це можливість пересування за допомогою тростин. При значних порушеннях функціонального стану ССС виникають і обмеження у самообслуговуванні. Хворий не справляється з повсякденною, звичною для нього роботою. Виникають труднощі при прибиранні приміщення, приготуванні або доставці їжі із магазину, труднощі при подоланні сходів, особливо при відсутності ліфтів.

Одним з найважливіших критеріїв життєдіяльності є здатність особи до трудової діяльності. Цей критерій життєдіяльності представляє собою сукупність фізичних, психофізіологічних і психологічних можливостей, які формуються в результаті фізичного, психологічного та культурного розвитку особистості; залежить від її рівні загальної та

спеціальної освіти. Вироблення трудових навичок і майстерності, необхідних в професійній сфері також значно впливає на оцінку ступеню вираженості здатності до трудової діяльності. За умов виникнення у хворого різко виражених порушень функціонального стану ССС трудова діяльність таких осіб практично неможлива.

Клінічними ознаками різко виражених порушень функціонального стану ССС є: стенокардія напруги III ФК та виникнення стенокардитичних нападів у стані спокою, залежність від нітрогліцерину, значний набряковий синдром, який із задишкою є підтвердженням СН ІІБ та ІІІ ст. Проби з ФН частіше не проводяться у таких хворих через наявність клінічних проявів або через неможливість їх проведення. Толерантність до ФН не перевищує 25% від належного максимального споживання кисню. На ЕКГ визначають тяжкі прояви порушень ритму і провідності, часто – миготлива аритмія; фіксуються часті (в тому числі нічні) епізоди ішемії. ЕхоКГ-дослідження виявляє ознаки порушень скротливості ЛШ, динаміка ФВ ЛШ негативна.

Основною ознакою стану здатності до самообслуговування та пересування таких хворих – це необхідність в постійній сторонній допомозі. На фоні прогресуючих функціональних порушень ССС, що обумовлюють прогресування ішемії головного мозку, розвиваються порушення можливості таких хворих до спілкування значних ступенів та порушень контролю за своєю поведінкою. Дані

фактори підтверджують необхідність не тільки сторонньої допомоги, а й необхідність в сторонньому нагляді.

Отже, функціональний стан ССС, особливо у хворих або осіб з інвалідністю є основним критерієм, що обумовлює порушення тих чи інших критеріїв життєдіяльності – ознак інвалідності. Таким чином, ретельне дослідження функціонального стану ССС у хворих із ІХС, ГХ, ревматизмом за показниками додаткових методів дослідження дозволить обґрунтовано підходити до визначення наявності ознак інвалідності у хворих.

Висновки

1. Питання медико-соціальної експертизи щодо визначення у хворих або осіб з інвалідністю ознак стійкої непрацездатності (ознак інвалідності) в повсякденній практиці лікаря загальної практики-сімейного лікаря є досить важливими і мають певні особливості у зв'язку з використанням «соціальних» критеріїв.
2. Провідною патологією в практиці лікаря загальної практики-сімейного лікаря сьогодні є захворювання серцево-судинної системи: ІХС, ГХ, СН. Для визначення порушень критеріїв життєздатності у хворих з серцево-судинних захворювань необхідно ретельне дослідження функціонального стану серцево-судинної системи шляхом функціональних навантажувальних проб і додаткових досліджень, які характеризують функціональну здатність кровообігу, зокрема, ЕхоКГ дослідження та добове дослідження показників тиску й електрокардіографічної активності міокарду.

References

1. Vsemyrnyi doklad ob ynvallydnostry, 2011. Available from: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/70670/7/WHO_NMH_VIP_11.04_rus.pdf?ua=1. [Russian]
2. *Osnovy medyko-sotsialnoi ekspertyzy i reabilitatsiyi khvorykh ta invalidiv*: navchalno-metodychnyi posibnyk. Za red prof LYu Naumenka. D, 2017. 336 s. [Ukrainian]
3. Ipatov AV, Moroz OM, ta in. *Osnovni pokaznyky invalidnosti ta diyalnosti medyko-sotsialnykh ekspertnykh komisii Ukrainy za 2015 rik: Analityko-informatsiyniy dovidnyk*. Za red Nachalnyka viddilu orhanizatsiyi sotsialnoi dopomohy okremym katehoriyam hromadyan, a takozh pytan MSEK MOZ Ukrainy SI Chernyaka. Dnipropetrovsk: Aktsent PP, 2016. 162 s. [Ukrainian]
4. *Postanova KM № 10 vid 21 sichnya 2015*. «Pro zatverdzhennya pereliku anatomicznykh defektiv, inshykh neoborotnykh porushen funktsiy orhaniv i system orhanizmu, staniv ta zakhvoryuvan, za yakykh vidpovidna hrupa invalidnosti vstanovlyuyetsya bez zaznachennya stroku povtorno ho ohlyadu». [Ukrainian]
5. *Postanova KM № 1317 vid 3 hrudnya 2009*. «Pytannya medyko-sotsialnoi ekspertyzy (iz zminamy, vnesenymy zhidno z Postanovamy KM № 752 vid 18.08.2010 № 762 vid 20.07.2011; № 485 vid 31.05.2012; № 482 vid 26.06.2015; № 874 vid 21.10.2015; № 569 vid 31.08.2016). [Ukrainian]
6. *Proekt Prohramy rozvytku OON «Pidtrymka reformy sotsialnoho sektoru v Ukraini»*. Metodychni rekomendatsiyi z vyznachennya katehoriy otrymuvalchiv sotsialnykh posluh ta normy chasu nadannya sotsialnoi posluhy vidpovidno do katehoriyi. Kyiv, 2013. 55 s. [Ukrainian]
7. *Nakaz MOZ Ukrainy № 248 vid 08.04.2014*. Pro zatverdzhennya Derzhavnykh sanitarnykh norm ta pravyl «Hihiyenichna klasyfikatsiya pratsi za pokaznykamy shkidlyvosti ta nebezpechnosti faktoriv vyrobnychoho sere-dovyshcha, vazhkosti ta napruzhenosti trudovoho protsesu»: zareyestrovano v Ministerstvi yustytseyi Ukrainy 6 travnya 2014 r. za № 472/25249. [Ukrainian]
8. Standartnye pravyla obespechenyya ravnykh vozmozhnostey dlya ynvallydov (United Nations Standard Rules on the Equalization of Opportunities for Persons with Disabilities), 1993. Available from: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/70670/7/WHO_NMH_VIP_11.04_rus.pdf?ua=1. [Russian]

9. Mezhdunarodnaya nomenklatura narusheni, ohranycheni zhyznedeyatel'nosti y sotsyalnoy nedostatochnosti: Rukovodstvo po klassyfykatsiyi bolezney y prychyn ynvalydnosti. M, 1994. 106 s. [Russian]
10. Nakaz MOZ Ukrainy № 561 vid 05.09.2011. «Pro zatverdzhennya Instruktsiyi pro vstanovlennya hrup invalidnosti». [Ukrainian]

УДК 616-036.86:347.151

**ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПРИЗНАКОВ ИНВАЛИДНОСТИ В КЛИНИКЕ СЕМЕЙНОГО ВРАЧА:
ВНИМАНИЕ НА ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ**

Борисова И. С.

Резюме. В статье отмечена необходимость использования в клинической практике особых критериев, которые характеризуют нарушения жизнедеятельности больных. В практике медико-социальной экспертизы нарушение критериев жизнедеятельности и степень их выраженности используют как признаки инвалидности и характеристики восстановительного (реабилитационного) лечения. У больных с заболеваниями системы кровообращения для объективизации определения степени нарушений критериев жизнедеятельности должны широко использоваться дополнительные методы исследования с определением функционального состояния сердечно-сосудистой системы.

Ключевые слова: сердечно-сосудистая система, функциональное состояние, инвалидность, медико-социальная экспертиза, критерии нарушений жизнедеятельности.

UDC 616-036.86:347.151

**Determining Signs of Disability in the Practice of Family Doctor:
Functional State of Cardiovascular System**

Borisova I.

Abstract. The article explains the need to use in clinical practice specific criteria characterizing the patient's life impairment. Criteria of life impairment and degree of their expressiveness are used as signs of disability and characteristics of rehabilitation treatment in the practice of medical and social expertise. Identifying the signs of disability in patients or people with disabilities is very important in practice of a family doctor. In addition, it has some features because of "social" criteria. In patients with diseases of the cardiovascular system the following criteria of life are impairment: ability to walk, ability to work, ability to self-service and ability to study (in the context of the need for a new profession or re-training).

In Ukraine, according to statistics, the number of people with disabilities does not exceed 6% in recent years. There are 2709982 people with disabilities, among them are 310 494 persons of Group I, 1078 721 persons of Group II, 1155 646 people of Group III, and 165 121 children with disabilities. According to the results of the work of state medical and social commissions, the first ranked place among the adult population is occupied by cardiovascular system diseases, which accounts for 22.5%.

To determine the degree of life impairment criteria in patients with cardiovascular system diseases, it is necessary to use additional methods of research. First, the functional state of the cardiovascular system should be studied using functional load tests and additional studies characterizing the functional capacity of the blood flow, for example, echocardiography, 24 hour blood pressure monitoring, electrocardiography.

The study brought us to the following conclusions. Issues of medical and social expertise on the identifying signs of disability in daily practice of a family doctor are quite important and have certain features due to the use of "social" criteria. The leading pathology in the practice of a family doctor today is the disease of the cardiovascular system: CHD, GC, CH. To determine the violations of the criteria for viability in patients with cardiovascular diseases, a thorough investigation of the functional state of the cardiovascular system through functional loading tests and additional studies characterizing the functional capacity of the circulatory system, in particular, echocardiographic studies and daily studies of pressure and electrocardiographic activity of the myocardium.

Keywords: cardiovascular system, functional state, disability, medical and social expertise, criteria of life impairment.

Стаття надійшла 22.02.2018 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs03.03.193

УДК 612.843.35-053.21.6

Харченко Л. Б.¹, Кадошникова И. В.¹, Плиска А. И.¹,
Шкробанец И. Д.², Лазоришинец В. В.²

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ КОНТРАСТНОЙ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ ЗРИТЕЛЬНОГО АНАЛИЗАТОРА У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ

¹Национальный педагогический университет им. М. П. Драгоманова, Киев, Украина

²Национальная академия медицинских наук Украины, Киев

plys2005@ukr.net

Цель работы – ознакомить практикующих врачей с новым способом определения величины контрастной чувствительности глаз у пациентов, в частности у детей, как в условиях поликлиники, так и в условиях школьного медицинского кабинета.

Определение контрастной чувствительности – это высокоинформативное исследование для точной оценки функционального состояния зрительного анализатора. С помощью данного исследования можно обнаружить минимальные расстройства зрительных функций при заболеваниях сетчатки и зрительного нерва, нарушениях проводящих путей и центрального аппарата зрительного анализатора. Этой высокой чувствительности лишены стандартные методики (при использовании таблиц Сивцева-Головина или других аналогичных таблиц), при использовании которых измеряется разрешающая способность глаза только при максимальной контрастности.

В данной статье описана простая в употреблении и доступная для применения при скрининговых осмотрах методика определения контрастной чувствительности с помощью «Матричной таблицы контрастных оптоотипов». Авторами также предложен алгоритм обследования детей школьного возраста в условиях школьного медицинского кабинета и в условиях амбулаторного поликлинического приема. Для проведения обследования по предложенной методике нет необходимости в создании специальных условий, не нужны дорогостоящее оборудование и специально обученный персонал.

С помощью применения этой методики улучшается диагностика заболеваний органа зрения на самой ранней стадии, что невозможно при использовании традиционных скрининговых методов обследования в условиях школы и поликлиники.

Этот быстрый, экономически дешевый, не требующий громоздкого офтальмологического оборудования, чувствительный на ранних, доклинических стадиях офтальмологических заболеваний метод можно рекомендовать для включения в пе-

речень обязательных скрининговых исследований зрительного анализатора у школьников наряду с определением остроты зрения. Он позволяет улучшить раннюю диагностику и провести своевременное лечение патологии зрительного анализатора у детей и подростков.

Ключевые слова: зрение, контрастная чувствительность, дети и подростки.

Введение. Точная оценка функционального состояния зрительного анализатора у детей и подростков (ЗА) весьма важна для выяснения физиологических возможностей и резервов организма учащихся в условиях школьного обучения [1, 6, 7, 10]. Именно поэтому отмечается большой интерес у офтальмологов, физиологов, школьных врачей, педагогов к новым методикам, которые позволяют более точно, но в то же время достаточно просто и быстро отразить состояние и динамику зрительных функций [2, 4, 5, 7-9, 11-14]. При этом, оценивая функциональное состояние органа зрения, традиционные методики в первую очередь исследуют остроту зрения (ОЗ) и поле зрения [1, 3, 9, 10]. В то же время, несмотря на распространенность и популярность классической визометрии (ВМ) с использованием таблиц Головина—Сивцева (на протяжении 70 лет остается основной методикой, позволяющей оценить центральное зрение), она имеет целый ряд недостатков. Прежде всего, при ее проведении исследование проводится при максимальном контрасте изображения оптоотипов (ОТ), в то время как в реальной жизни «глазу» приходится работать в самых разнообразных условиях освещенности объектов. Визометрия дает только грубую информацию о том, как видит пациент самые мелкие объекты, но ничего не говорит о том, как он видит объекты, превышающие их по размеру [1, 3, 6, 7, 9]. Это можно измерить, исследовав контраст изображения, так как эти измерения весьма важны для диагностики многих заболеваний [2, 4, 5, 8]. Кроме того, с математической

точки зрения значимость различных строк в традиционной таблице для ВМ не одинакова. Так, в первой строке, как известно, расположено лишь два ОТ, в то время как в десятой строке, соответствующей остроте зрения 1.0, находится уже восемь знаков. Следует отметить также, что, например, при демонстрации ОТ во второй строке таблицы угол предъявления разрыва, лимитирующего ОЗ, уменьшается в два раза по сравнению с первой строкой и составляет для расстояния 5 м – 10 минут (для 1-й строки) и 5 минут (для 2-й строки). В то же время шаг изменения этого угла при сравнении 9-й и 10-й строк совершенно иной (1,11 и 1,0 минут) [1, 3, 10].

Цель работы: проанализировать методы определения контрастной чувствительности зрительного анализатора и ознакомить практикующих врачей с новым для офтальмологов Украины способом определения контрастной чувствительности (КЧ) – визоконтрастометрии глаз у пациентов, в частности у детей, как в условиях поликлиники, так и в условиях школьного медицинского кабинета.

Данный метод представляет собой простой скрининговый способ определения КЧ глаз, требующий минимальных временных затрат (менее 1-ой минуты) и позволяющий характеризовать КЧ глаза привычным и удобным для офтальмолога одномерным показателем, диагностировать на ранних этапах снижение ОЗ (аномалии рефракции) и выявлять глазную патологию у детей и подростков на ранней стадии, еще до появления жалоб и клинической манифестации. Этот метод в настоящее время широко применяется в клинической практике в США [12], начинают адаптировать этот метод для скрининговых осмотров школьников Беларуси [2, 12].

Определение КЧ. Контрастная чувствительность – это способность улавливать минимальные различия в освещенности двух соседних областей, а также дифференцировать их по яркости.

Пространственная контрастная чувствительность (ПКЧ) ЗА является функцией, которая определяет минимальный контраст, необходимый для обнаружения изображений различных размеров. Она отражает зависимость порогового контраста от пространственной частоты (ПЧ) стимула. ПКЧ определяется как величина, обратная минимальному контрасту решетки, при котором последняя различима при данной ПЧ. ПКЧ имеет другую природу, нежели ОЗ, хотя в известной мере и связана с последней. Если при снижении ОЗ вообще теряется возможность определить ПКЧ на высоких частотах, то сохранение полной ОЗ отнюдь не исключает снижения ПКЧ на тех же высоких частотах.

Острота зрения отражает минимальную величину различных глазом символов, имеющих максимальный контраст с фоном. Недостатком показателей ОЗ является их одномерность. Включение оценки контрастной чувствительности позволяет решать двухмерные проблемы, а с учетом вариабельности внешней освещенности — и трехмерные.

Подсчитано [Prager Th.C, 1990], что если исследовать ОЗ в темном помещении, то контраст черных знаков, предъявляемых на белом экране, оценивается в 94%, если же в комнате включить освещение, контраст знаков в тестовой таблице снижается до 31%.

После целого ряда исследований для оценки сохранности зрительных функций было предложено использовать в качестве тест-объектов набор мир (решеток) с синусоидальным распределением яркости и постепенным уменьшением контраста. В нашей стране эта методика получила по предложению профессора В.В.Волкова название «визоконтрастометрия» [3] и в 80-е годы нашла себе широкое применение в клинической практике.

Методика основана на том представлении, что наиболее информативными параметрами, определяющими восприятие различных геометрических форм объектов, можно считать геометрический размер, выраженный в угловых величинах, и контраст этого объекта, выраженный в единицах контраста. Для описания геометрических размеров тестового изображения используют величину, определяемую количеством циклов (черно-белых переходов, или периодов) в одном угловом градусе поля зрения наблюдателя. Эта величина называется ПЧ и измеряется в циклах на угловой градус (цикл/град).

Контраст решетки определяется по формуле Michelson:

$$K = (L_1 - L_2) / (L_1 + L_2),$$

где L_1 — максимальная и L_2 — минимальная величины яркости в черно-белых переходах решетки; K — контраст решетки.

В соответствии с этой формулой, максимально возможный контраст равен 1, а минимальный — 0. Чувствительность здорового человека к изменению контраста для разных ПЧ различна. Она максимальна в диапазоне пространственных частот от 4 до 10 цикл/град. За пределами этого диапазона КЧ резко падает как на низких, так и на высоких ПЧ [4].

Для клинической практики в нашей стране были разработаны малый и большой атласы тестовых изображений для измерения частотно-контрастных характеристик. Малый атлас издания 1985 г.

одержит 8 изображений тестовых решеток, а большой атлас издания 1988 г. содержит набор из 16 синусоидальных тестовых решеток в диапазоне ПЧ от 0,37 до 18 цикл/град. Изображение каждой из решеток имеет переменный контраст от 0 до 1. Исследование проводится при предъявлении тестовых решеток в аппарате Рота при стандартных условиях освещенности с расстояния 1,5 м. При этом испытуемому демонстрируют изображение черно-белой решетки, соответствующей определенной ПЧ. Отмечают тот пороговый уровень контраста, при котором пациент обнаруживает наличие полос. Данные заносят в специальный бланк и строят график, названный видеограммой, где по оси абсцисс откладывают ПЧ, а по оси ординат – процент зрительной сохранности относительно нормальной КЧ, принятой за 100%. Подобное представление данных для клинических целей удобнее кривой КЧ [4, 6, 7].

Помимо «Пособия по визоконтрастометрии» для проведения исследования КЧ Научно-производственным предприятием «Физиология и технология» Института физиологии им. И. П. Павлова РАН в 1989 г. был разработан и выпускался аппаратно-программный диагностический комплекс «Эрготест-ДТ». Но сегодня он морально устарел, так как был разработан для старого программного обеспечения.

Следует обратить внимание на тот факт, что дальнейшее развитие методики ВКМ позволило создать атлас тестовых изображений из букв определенного пространственно-частотного состава. Набор таких букв разной частоты и разного контраста позволяет измерять КЧ в режиме распознавания.

В традиционной ВКМ для клинической практики оказалось удобным обращать внимание на сохранность зрительных функций в трех основных диапазонах пространственно-частотного спектра:

- в диапазоне низких (0,3–1,0 цикл/град),
- средних (1,0–10,0 цикл/град)
- и высоких (10,0–20,0 цикл/град) ПЧ.

Отмечено, что каждый диапазон несет определенную информацию о зрительном образе и имеет соответствующую анатомо-физиологическую основу.

Контрастная чувствительность в центре и на периферии поля зрения различна. Центральные отделы сетчатки в «фовеа» избирательны ко всем ПЧ, и только они могут воспринимать высокие ПЧ. Отделы сетчатки, располагающиеся периферичнее макулярной зоны, могут воспринимать только низкие ПЧ.

Соответственно, различным образом страдает КЧ при поражении центральных или перифериче-

ских отделов сетчатки. Так, при поражении макулярной зоны или папилломакулярного пучка теряется чувствительность к высоким ПЧ, скотома в зоне Бьеррума приводит к снижению чувствительности в области средних ПЧ, а поражения периферии – к снижению чувствительности в области низких ПЧ [5, 8, 13, 14].

Из проведенных исследований известно, что на сохранность зрительных функций в диапазоне высоких ПЧ оказывает влияние прежде всего состояние оптики глаза (прозрачность преломляющих сред, аномалии рефракции). Обычно изменения в рефракции (миопия, гиперметропия, пресбиопия, астигматизм) приводят к изменению чувствительности в области высоких ПЧ. Таким образом, все исследования КЧ необходимо проводить после предварительного обследования пациента, включающего не только ВМ, но и рефрактометрию. Визоконтрастометрию проводят обычно с полной коррекцией. Однако и сама КЧ может служить мерой аметропии. Чем выше степень аметропии, тем более в низкочастотную область сдвигается КЧ глаза человека.

Взаимоотношение показателей ВМ, контрастнометрии и ВКМ описано во многих работах. При сопоставлении получаемых с помощью обычной ВМ данных с диапазоном КЧ ЗА получается, что при использовании таблицы Головина-Сивцева или других аналогичных ей таблиц с высококонтрастными ОТ можно получить представление лишь о разрешающей способности глаза при контрасте, приближающемся к максимальному.

Результаты ряда работ свидетельствуют о том, что методика ВКМ гораздо более информативна по сравнению с традиционной ВМ. С ее помощью можно обнаружить минимальные расстройства зрительных функций у пациентов с нарушением прозрачности преломляющих сред глаза, заболеваниями сетчатки, зрительного нерва и вышележащих проводящих путей ЗА, в ряде случаев помогает более точно и в то же время достаточно быстро оценить состояние зрительных функций при повреждениях зрительной системы и отравлениях [5, 7, 8, 10].

Наибольшее распространение для оценки КЧ глаз получили так называемые периодические структуры (решетки), представляющие собою систему чередующихся параллельных светлых и черных полос. Они могут выглядеть как вертикальные полосы, частота которых увеличивается слева направо, а контрастность полос уменьшается сверху вниз, или наоборот. Такая частотно-пространственная решетка позволяет получить более полное представление о частотно-контрастной характеристике зрительной системы [10]. Способ и

устройства, реализующие эту методику определения КЧ глаз, были запатентованы в США [12]. Однако даже самые простые из этих способов [12] для практического врача представляют определенные трудности при сопоставлении полученных результатов с известными и понятными критериями оценки ОЗ.

Все известные способы определения КЧ глаз обладают рядом существенных недостатков:

- требуется много времени на построение видеогрaмм для анализа полученных результатов, что совершенно неприемлемо для детского окулиста поликлиники, работающего в условиях сильно ограниченного времени;
- окулист лишен возможности контролировать точность фиксации испытуемым момента правильного определения периодичности решетки;
- ребенок имеет возможность прибегнуть к диссимуляции, которую окулисту трудно обнаружить;
- поскольку частотно-контрастная характеристика глаза является двумерной функцией, то оценивать ОЗ как функцию, зависящую только от КЧ, как это делается с помощью таблиц Сивцева, Ландольта и др., когда ОЗ оценивается только по разрешающей способности глаза, становится невозможно, т.е. в известных способах нельзя одним числом охарактеризовать КЧ глаза.

Эти недостатки существующих способов создают определенные неудобства для практических врачей-окулистов и часто делают неприемлемым их применение в повседневной работе.

При исследовании КЧ мы предлагаем использовать специальные таблицы ОТ, которые были разработаны и запатентованы в Беларуси, где сверху указана величина контрастности ОТ на белом фоне таблицы, а внизу соответствующая им пороговая КЧ глаза, определенная по формуле [2, 12]:

$$S = 1/\epsilon,$$

где S – пороговая контрастная чувствительность глаза; ϵ – контрастность ОТ на окружающем фоне.

Определенная описанным способом КЧ глаза будет характеризовать ОЗ обследуемого ребенка при полученной предельной разрешающей способности точно так же, как с помощью таблицы Сивцева-Головина определяется ОЗ по разрешающей способности глаза при фиксированной максимальной контрастности ОТ. Эти таблицы называются «Матричными таблицами контрастных опто типов».

Описание «Матричной таблицы контрастных опто типов». Матричная таблица контрастных ОТ представляет собою расположенные в определенном порядке модифицированные буквы украинского алфавита. Как и в классической

таблице Сивцева-Головина, в таблице контрастных ОТ по горизонтали расположены буквы с одинаковыми геометрическими параметрами, а по вертикали в каждой колонке геометрические размеры букв уменьшаются снизу вверх в соответствии с принятыми международными стандартами. При этом разрешающая способность глаза может быть определена с помощью таблицы в диапазоне от 0,1 до 1,0. Значения этих чисел приведены в вертикальных столбцах с краю таблиц напротив каждой строки ОТ соответственно. Контрастность букв уменьшается в пределах каждой строки таблицы слева направо от 1 до 0,2, что соответствует КЧ глаз от 1 до 5. Более высокая КЧ глаз практически не встречается. Значения определяемой КЧ глаз указаны внизу под каждым столбцом ОТ соответственно.

Однако следует учитывать, что как показала в своих работах А.Холина, при напряженной зрительной работе нормальная ОЗ, а соответственно и КЧ понижается через 45 минут в среднем от 100 до 73%, а после окончания работы восстанавливается через 30 минут [3]. Поэтому исследование проводится через 30 минут после зрительной нагрузки.

Алгоритм обследования следующий. Исследование проводится в хорошо освещенном помещении на расстоянии 30-40 см от лица без коррекции или в своей привычной коррекции после отдыха не менее 30 минут. На таблицы ни в коем случае не должен попадать прямой солнечный свет через окно. Вначале ребенок, закрыв левый глаз окклюдором, по левому столбцу таблицы определяет разрешающую способность правого глаза по буквам наименьшего размера, которые он способен идентифицировать. Окулист фиксирует величину разрешающей способности правого глаза по числу, расположенному в вертикальном столбике чисел напротив этой строки (например, 1,0). Затем, переводя взгляд по строке, соответствующей полученной разрешающей способности глаза, вправо, определяет КЧ правого глаза по буквам с наименьшей контрастностью, которые он способен идентифицировать. Окулист фиксирует величину КЧ правого глаза по числу, расположенному в горизонтальном ряде чисел под соответствующим столбцом (например, 3). Затем проводим ВМ и в случае необходимости коррекции проводим повторно исследование по описанному выше алгоритму уже в коррекции и сравниваем результаты. В заключение окулист получает возможность охарактеризовать ОЗ правого глаза пациента двумя параметрами, записав это, например, в следующем виде: $V = 1,0/3$. Аналогично проверяется ОЗ левого глаза. Сопоставляя полученные значения

контрастной чувствительности глаз со среднестатистическими данными, определенными в результате проведенных исследований и представленные в **таблице**, врач-окулист делает выводы о необходимости более глубокого обследования органа зрения ребенка и если исследование было проведено в своей привычно используемой коррекции то это говорит о её адекватности.

Таблица – Оценка состояния контрастной чувствительности глаз

Величина контрастной чувствительности	Оценка контрастной чувствительности
5	Отличная
3	Хорошая
2,5	Средняя (удовлетворительная)
2,0	Слабая
1-1,5	Очень низкая (неудовлетворительная)

При получении низких и очень низких показателей КЧ у ребенка, что по данным таблицы соответствует значениям 1-1,5 или 2,0, даже не врач, а, например, учитель в школе или медицинская сестра могут сразу направить ребенка к офтальмологу для детального и более глубокого обследования. В случае получения низких показателей КЧ даже при хорошей разрешающей способности глаза, окулист может диагностировать как заболевание органа зрения уже на ранней стадии, например патологию сетчатки, так и такие аномалии рефракции (скрытая гиперметропия, астигматизм легкой степени), которые сопровождаются достаточно высокой ОЗ и не вызывают жалоб на ОЗ, а являются «случайными находками», что невозможно сделать применяемыми в настоящее время традиционными методами обследования пациента в условиях школы при проведении скрининга и в условиях поликлиники при проведении диспансеризации семейными врачами. Это имеет очень большое значение для помощи семейному врачу в ранней диагностике аномалий рефракции и патологии органа зрения у своих пациентов, так как метод быстрый, экономически дешевый, не требует громоздкого офтальмологического оборудования и достаточно чувствительный, особенно на ранних стадиях, когда еще нет жалоб. Это позволит осуществлять раннюю диагностику и своевременное лечение патологии рефракции и других заболеваний органа зрения семейными врачами, медсестрами медпунктов в школах, даже учителями, которые не имеют специального офтальмологического образования. А также в условиях школы или дома позволит самим школьникам оценивать

степень усталости и зрительного напряжения, что послужит критерием необходимости полного зрительного отдыха.

Заключение. Определение КЧ не входит в перечень скрининговых офтальмологических исследований при диспансеризации детей и подростков. А между тем это высокоинформативный показатель, являющийся важным дополнением для комплексной оценки состояния центрального зрения. С помощью методики ВКМ можно обнаружить минимальные расстройства зрительных функций при заболеваниях сетчатки и зрительного нерва, нарушениях проводящих путей и центрального аппарата зрительного анализатора. Также эта методика быстро и достаточно точно дает оценку ОЗ и помогает выявить аномалии рефракции на самых ранних стадиях. Этой высокой чувствительности лишены стандартные методики (при использовании таблиц Сивцева-Головина или других аналогичных таблиц), при использовании которых измеряется разрешающая способность глаза только при максимальной контрастности. Ценность этой методики еще и в том, что с помощью этого простого метода в условиях даже школы можно диагностировать нарушения зрения.

К сожалению, зрение у детей падает постепенно, и они успевают адаптироваться к такой картине мировосприятия. Поэтому дети при патологии рефракции легкой степени вообще не предъявляют жалоб на снижение зрения и на прием к офтальмологу приходят уже со средней и высокой степенями аметропий. А дети подросткового возраста очень часто умышленно скрывают от родителей, что они плохо видят и часто на прием приходят уже со сформированной амблиопией.

В данной статье описана простая в употреблении и доступная для применения при скрининговых осмотрах методика определения КЧ с помощью «Матричной таблицы контрастных опто типов». Авторами также предложен алгоритм обследования детей школьного возраста в условиях школьного медицинского кабинета и в условиях амбулаторного поликлинического приема. Для проведения обследования по предложенной методике нет необходимости в создании специальных условий, не нужны дорогостоящее оборудование и специально обученный персонал.

С помощью применения этой методики улучшается диагностика заболеваний органа зрения на самой ранней стадии, что невозможно при использовании традиционных скрининговых методов обследования в условиях школы и поликлиники.

Этот быстрый, экономически дешевый, не требующий громоздкого офтальмологического оборудования, чувствительный на ранних, доклинических

стадіях офтальмологічних захворювань метод можна рекомендувати для широкого використання в практиці. Он дозволяє покращити ранню діагностику і провести своєчасне лікування патологій зрительного аналізатора у дітей і підлітків.

Перспективи дальніших досліджень. Дальніші дослідження в даній темі будуть зосереджені на практичному застосуванні і зборі статистичних даних у школярів різних вікових груп з наступним аналізом полу-

чених результатів описаної методики визначення КЧ «Матрична таблиця контрастних ОТ» і створення алгоритму визначення КЧ як раннього скринінгового методу для раннього виявлення аномалій рефракції, а також оцінки робоспроможності зрительного аналізатора у школярів при зрительній роботі з різними носіями екранної інформації, для обґрунтованих рекомендацій по тривалості і характеру зрительної навантаження у школярів різного віку.

References

1. Avetisov SE, Kashchenko TP, Shamshinova AM. *Zritelnye funktsii i ikh korrektsiya u detey: Rukovodstvo dlya vrachev*. M, 2005. 872 s. [Russian]
2. Birich TA, Levshuk LM, Motornyy VV, Fedorov YuG. Opredelenie kontrastnoy chuvstvitelnosti glaz metodom ekspres-diagnostiki. *Meditsinskie novosti*. 2007; 4: 79-82. [Russian]
3. Volkov VV. Metodika klinicheskoy vizokontrastometrii. *Vestnik oftalmologii*. 1983; 3: 59-61. [Russian]
4. Murav'eva SV, Pronin SV, Shelepin YuE. Kontrastnaya chuvstvitelnost zritelnoy sistemy cheloveka. *Eksperimental'naya psikhologiya*. 2010; 3 (3): 5–20. [Russian]
5. Nikolyuk AM. Vznachennya kontrastnoyi chutlivosti sitkivki v ranniy diagnostitsi endokrinnoyi oftalmopatii. *Oftalmologicheskii zhurnal*. 2007; 3: 36-9. [Ukrainian]
6. Novikov SA. K voprosu o standartizatsii i optimizatsii oftalmologicheskogo obsledovaniya patsientov. *Sovremennaya optometriya*. 2016; 10: 30-7. [Russian]
7. Rutkovskaya AV, Nechiporenko PA, Ryzhova DV, i dr. Proshloe i nastoyashchee v diagnostike funktsionalnykh rass-troystv zritelnoy sistemy. *Sovremennaya optometriya*. 2016; 8: 25-35. [Russian]
8. Takhtaev YuV. Kontrastnaya chuvstvitelnost pri sfericheskikh defokusirovках razlichnykh stepeney u patsientov s monofokalnoy i multifokalnoy artifikey. *Oftalmologicheskie vedomosti*. 2015; 8 (3): 5-12. [Russian]
9. Sha N, Deykin S., Anderson R. Sovremennye metodiki izmereniya ostroty zreniya. *Sovremennaya optometriya*. 2016; 7: 33-40. [Russian]
10. Shamshinova AM, Volkov VV. *Funktsionalnye metody issledovaniya v oftalmologii*. M: Meditsina, 1999. 416 s. S 53-6. [Russian]
11. Shelepin KYu, Pronin SV, Shelepin YuE. Raspoznavanie fragmentirovannykh izobrazheniy i vozniknovenie «insayta». *Opticheskii zhurnal*. 2015; 82 (10): 70-1. [Russian]
12. Patent 9853 Belarus, MPK (2006) A61B 3/02. Sposob opredeleniya kontrastnoy chuvstvitelnosti glaza / Fedorov YuG, Birich TA, Rozenblyum YuZ, Batyan GM, Motornyy VV. (Belarus); zayavilel i vladelec patenta Belorusskiy gosudarstvennyy universitet; Uchrezhdenie obrazovaniya Belorusskiy gosudarstvennyy meditsinskiy universitet (Belarus). № 001-0108; opubl 30.10.07. Byul № 9853 [Russian]
13. Dennison J, Beatty S, O'Regan G, Nolan D. Impact of macular pigment on visual performance. *Optician*. 12.10.12. Available from: <http://www.macuhealth.com/wp-content/uploads/2015/09/visual-performance.pdf>
14. Holden BA, Fricke TR, Wilson DA, Jong M, Naidoo KS, Sankaridurg P, Wong TY, et al. Global Prevalence of Myopia and High Myopia and Temporal Trends from 2000 through 2050. *Ophthalmol*. 2016; 123 (5): 1036-42. PMID: 26875007. DOI: 10.1016/j.ophtha.2016.01.006

УДК 612.843.35-053.21.6

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ КОНТРАСТНОЇ ЧУТЛИВОСТІ ЗОРОВОГО АНАЛІЗАТОРА У ДІТЕЙ І ПІДЛІТКІВ

Харченко Л. Б., Кадошнікова І. В., Плиска О. І., Шкробанець І. Д., Лазоришинець В. В.

Резюме. Мета роботи – ознайомити практикуючих лікарів з новим способом визначення величини контрастної чутливості (КЧ) очей у пацієнтів, зокрема у дітей, як в умовах поліклініки, так і в умовах шкільного медичного кабінету.

Визначення контрастної чутливості – це високоінформативне дослідження для точної оцінки функціонального стану зорового аналізатора. За допомогою даного дослідження можна виявити мінімальні розлади зорових функцій при захворюваннях сітківки та зорового нерва, порушеннях провідних шляхів і центрального апарату зорового аналізатора. Цієї високої чутливості позбавлені стандартні методики (при використанні таблиць Сивцева-Головіна або інших аналогічних таблиць), при використанні яких вимірюється роздільна здатність очі тільки при максимальній контрастності.

У даній статті описана проста у використанні і доступна для застосування при скринінгових оглядах методика визначення контрастної чутливості за допомогою «Матричної таблиці контрастних опотипів». Авторами також запропонований алгоритм обстеження дітей шкільного віку в умовах шкільного медичного кабінету і в умовах амбулаторного прийому в поліклініці. Для проведення обстеження за запропонованою методикою немає необхідності в створенні спеціальних умов, не потрібні дороге устаткування і спеціально навчений персонал.

За допомогою застосування цієї методики покращується діагностика захворювань органу зору на самій ранній стадії, що неможливо при використанні традиційних скринінгових методів обстеження в умовах школи та поліклініки.

Цей швидкий, економічно дешевий, не вимагає громіздкого офтальмологічного обладнання, чутливий на ранніх, доклінічних стадіях офтальмологічних захворювань метод можна рекомендувати для включення в перелік обов'язкових скринінгових досліджень зорового аналізатора у школярів поряд з визначенням гостроти зору. Він дозволяє поліпшити ранню діагностику і провести своєчасне лікування патології зорового аналізатора у дітей і підлітків.

Ключові слова: зір, контрастна чутливість, діти і підлітки.

UDC 612.843.35-053.21.6

Methods for Studying the Visual Analyzer Contrast Sensitivity in Children and Adolescents

Kharchenko L., Kadoshnikova I., Plyska O., Shkrobanets I., Lazoryshynets V.

Abstract. *The purpose of the work* is to familiarize practicing doctors with a new way of determining the eyes contrast sensitivity in children in conditions of a school medical office and an outpatient hospital.

Materials and methods. This method is a simple screening method for determining eye contrast sensitivity, requiring a minimum time expenditure (less than 1 minute) and allowing to characterize eyes contrast sensitivity with the usual one-dimensional indicator convenient for the oculum, diagnose at early stages a decrease in refraction anomaly and to detect eye pathology in children and adolescents at an early stage, even before the appearance of complaints and clinical manifestation.

The definition of contrast sensitivity is a highly informative study for an accurate assessment of the functional state of the visual analyzer. With the help of this study, it is possible to detect minimal disorders of visual functions in diseases of the retina and optic nerve, disorders of the pathways and the central apparatus of the visual analyzer. The standard techniques are deprived of such high sensitivity (when using Sivtsev-Golovin tables or other similar tables), which help measure the eye resolution at the maximum contrast only.

This article describes an easy-to-use and available for screening examination method for determining contrast sensitivity using the "Matrix table of contrast optotypes". The authors also proposed an algorithm for examining children of school age in the conditions of a school medical office and in an outpatient hospital. To conduct a survey on the proposed methodology, there is no need to create special conditions, buy expensive equipment and involve specially trained personnel.

Application of this technique improves diagnosis of the eye diseases at the earliest stages, which is impossible when using traditional screening methods of examination in the conditions of a school medical office and an outpatient hospital.

This fast and inexpensive method, which does not require bulky ophthalmologic equipment, sensitive at early preclinical stages of ophthalmic diseases, can be recommended for inclusion in the list of mandatory screening studies of the visual analyzer in schoolchildren along with the definition of visual acuity. It allows improving early diagnosis and timely treatment of the pathology of the visual analyzer in children and adolescents.

Further research in this direction will be aimed at creating an algorithm for determining contrast sensitivity as an early screening method for the early detection of refractive errors, as well as assessing the performance of the visual analyzer in schoolchildren in visual work with various screen information carriers, for valid recommendations on the duration and nature of the visual load among schoolchildren of different ages.

Keywords: vision, contrast sensitivity, children and adolescents.

Стаття надійшла 25.01.2018 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

DOI: 10.26693/jmbs03.03.200

УДК 616-009 : [616.98 : 578.828 ВІЛ

Евстигнеев И. В.

ЗАБОЛЕВАНИЯ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ

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

yevstigneevi@gmail.com

Цель обзора – проведение дифференциальной диагностики заболеваний центральной нервной системы у ВИЧ-инфицированных пациентов, оценка методов лабораторного подтверждения этиологической роли возбудителей воспаления мозговых оболочек, энцефалитов, заболеваний с симптомами объемного поражения центральной нервной системы, люмбальной пункции, иммуноферментного и иммунохроматографического анализов. Отмечено, что чем больше степень иммунных нарушений, тем большее количество оппортунистических инфекций может поражать центральную нервную систему у ВИЧ-инфицированных пациентов. При количестве Т-хелперов больше 200 клеток в 1 мкл сначала исключают как причину головной боли синусит, головную боль напряжения, мигрень, опухоли центральной нервной системы и метастазы, менингит. При количестве Т-хелперов меньше 200 клеток в 1 мкл повышается риск развития оппортунистических инфекций. Заболевания с поражением центральной нервной системы распределяются на 2 группы: 1) с клиническими проявлениями менингита и энцефалита (криптококковый и туберкулезный менингиты, ВИЧ-дементный синдром, цитомегаловирусный вентрикулоэнцефалит, нейросифилис); 2) с симптомами объемного образования центральной нервной системы (первичная лимфома, токсоплазмоз, прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия).

Заключение. Необходима оптимизация методов диагностики при тестировании на ВИЧ, сокращение числа случаев диагностики заболевания на поздних стадиях путем расширения доступа к обследованию, консультированию, повышения уровня обращаемости, особенно ключевых групп высо-

кого риска. ВИЧ-инфекция является важным фактором активации латентного туберкулеза. Для ВИЧ-инфицированных риск развития туберкулеза составляет 5-10% в год. Наряду с ранней диагностикой ВИЧ-инфекции, актуальной является адекватная диагностика заболеваний нервной системы у ВИЧ-инфицированных пациентов.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, оппортунистические заболевания, центральная нервная система, дифференциальная диагностика.

Введение. ВИЧ-инфекция – одна из важнейших медицинских и социальных проблем XXI века [1, 2, 5, 9]. У большинства больных диагноз впервые устанавливается после продолжительного течения болезни при наличии оппортунистических инфекций [12, 15]. Врачи, в том числе и первичного звена, знакомы с симптомокомплексами менингизма, мозжечковой атаксии, пирамидной недостаточности, судорожного синдрома, СПИД-дементного комплекса, менингита, энцефалита [10,17,19]. На ранних стадиях ВИЧ-инфекции частыми являются реактивные невротические состояния и проявления астеновегетативного синдрома. На более поздних стадиях заболевания на первый план выходят поражения нервной системы, преимущественно обусловленные оппортунистическими инфекциями.

В результате у ВИЧ-инфицированных возникают различные неврологические проявления: 1) стойкие изменения поведения (продолжающиеся более 1 месяца); 2) хронические или рецидивирующие головные боли; 3) затруднения при ходьбе; 4) ухудшение зрения; 5) ощущение жжения в стопах. Стойкое изменение поведения чаще является результатом деменции, связанной с ВИЧ-

энцефалопатией или прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатией (ПМЛ). Также при возникновении деменции необходимо исключить сифилис, менингит криптококкового или туберкулезного генеза.

Затруднения при ходьбе могут быть обусловлены спинальной миелопатией при ВИЧ-инфекции, туберкулезным поражением позвоночника. Могут наблюдаться клинические проявления спастического парапареза. Ощущения жжения в стопах при ВИЧ-инфекции чаще связано с развитием периферической нейропатии. Также отмечаются мышечная слабость и атрофия в дистальных отделах нижних конечностей. Ухудшение зрения чаще возникает при цитомегаловирусной инфекции. Диагностируется ретинит с периваскулярными геморрагиями и экссудацией.

Важным симптомом, требующим дифференциальной диагностики с многими заболеваниями является стойкая головная боль. При отсутствии очаговых симптомов головная боль может свидетельствовать о наличии множественного мелкоочагового паренхиматозного поражения головного мозга [10,14]. При отсутствии таких поражений головная боль чаще обусловлена вовлечением в инфекционный процесс оболочек головного мозга. При отсутствии выраженной иммуносупрессии с количеством CD4-лимфоцитов более 200 клеток в 1 мкл дифференциальная диагностика упорной (хронической или рецидивирующей) головной боли, как основного симптома при ВИЧ-инфекции, включает те же заболевания, что и у неинфицированных ВИЧ. При наличии острой головной боли исключаются: 1) травма; 2) цереброваскулярные заболевания (субарахноидальное кровоизлияние, тромбоз кавернозного синуса, височный артериит); 3) злокачественная гипертензия; 4) инфекции (менингит, синусит); 5) острая закрытоугольная глаукома; 6) внутричерепные объемные образования (субдуральная гематома).

При хронической или рецидивирующей головной боли у ВИЧ-инфицированных и количестве лимфоцитов CD4 более 200 клеток в 1 мкл [3,22] чаще исключаются: 1) головная боль напряжения; 2) мигрень; 3) повышение внутричерепного давления (опухоль, гидроцефалия, абсцесс мозга); 4) остеохондроз шейного отдела позвоночника; 5) боль, связанная с приемом препаратов или их отменой. Клиническая картина менингита складывается из триады симптомов: головной боли, повышения температуры и ригидности затылочных мышц. При количестве CD4 более 200 клеток в 1 мкл возбудители менингита у ВИЧ-инфицированных такие же как у неинфицированных ВИЧ. Наиболее частый возбудитель бактериального менин-

гита – *Streptococcus pneumoniae*, распространяющийся из других очагов инфекции (отит, синусит и т.п.). *Neisseria meningitidis* – второй по частоте возбудитель бактериального менингита. Значительно реже бактериальный менингит вызывается *Listeria monocytogenes* и *Haemophilus influenzae*. Наиболее частыми возбудителями вирусного менингита являются энтеровирусы (из группы ECHO и Коксаки). Герпесвирусы – основная причина возникновения энцефалитов.

При остром начале (менее 3 дней), менингеальных симптомах, лихорадке исключаются бактериальный менингит и герпетический энцефалит. После МРТ головы проводят люмбальную пункцию (ЛП) с определением в спинномозговой жидкости (СМЖ) криптококкового антигена, окраску по Граму, микологическое и бактериологическое исследование, посев на среды для кислотоустойчивых бактерий. Проводятся реакции иммунофлюоресценции-абсорбции (FTA – ABS) и преципитации плазмы с кардиолипидным антигеном (VDRL) для исключения нейросифилиса.

При наличии объемного образования в ЦНС после проведения МРТ (чувствительнее КТ в выявлении объемных образований мозга) и количестве лимфоцитов CD4 более 500 клеток в 1 мкл исключаются первичная опухоль головного мозга, метастатическое поражение, абсцесс. При отсутствии объемного образования в ЦНС и количестве CD4 менее 200 клеток в 1 мкл при ВИЧ-инфекции исключаются заболевания, вызванные оппортунистическими инфекциями, и другие состояния, протекающие с симптомами менингоэнцефалита: 1) криптококковый менингит; 2) туберкулезный менингит; 3) ВИЧ-дементный синдром (ВИЧ-энцефалопатия); 4) цитомегаловирусный энцефалит [8,13].

Если по данным МРТ или КТ в ЦНС определяется объемное образование и количество CD4 менее 200 клеток в 1 мкл, исключаются оппортунистические инфекции, приводящие к развитию объемных образований в ЦНС. После ЛП в СМЖ методом ПЦР определяют ДНК *Toxoplasma gondii*, ДНК *Epstein-Barr virus (EBV)*, ДНК вируса JC, соответственно приводящих к развитию токсоплазмоза, первичной лимфомы ЦНС и ПМЛ.

Заболевания с поражением ЦНС у ВИЧ-инфицированных, проявляющиеся симптомами менингоэнцефалита:

- 1) криптококковый менингит;
- 2) туберкулезный менингит;
- 3) цитомегаловирусный энцефалит;
- 4) ВИЧ-дементный синдром;
- 5) нейросифилис.

Криптококковый менингит часто встречается у ВИЧ-инфицированных среди заболеваний,

проявляющимися симптомами менингита. Заражение *Cryptococcus neoformans* происходит аэрогенным путем с последующим развитием легочного криптококкоза, который часто имеет стертое течение. Возбудитель распространяется гематогенным путем с поражением внутренних органов и ЦНС. При снижении количества CD4-лимфоцитов менее 100 в 1 мкл создаются благоприятные условия для диссеминации *Cryptococcus neoformans*. Криптококковый менингит протекает вяло, имеет подострое течение, воспалительный процесс выражен незначительно. Неврологическая симптоматика может быть минимальной. Головная боль и лихорадка чаще являются основными жалобами на протяжении 3–5 недель, у некоторых больных при менее выраженной симптоматике эти жалобы могут сохраняться до 16 недель. Светобоязнь, ригидность шейных мышц, очаговая неврологическая симптоматика наблюдается редко. На первом этапе диагностики проводят определение криптококкового антигена в сыворотке крови. Независимо от результатов этого анализа на втором этапе проводят ЛП с исследованием СМЖ. Необходимо прицельно искать в ликворе либо *Cryptococcus neoformans*, либо его антиген. При наличии криптококкового антигена в сыворотке крови необходимо подтвердить криптококковый менингит, используя один из специальных методов определения этого оппортунистического возбудителя в СМЖ. Чаще используются следующие: 1) обнаружение криптококкового антигена методом ИФА; 2) окрашивание СМЖ индийской тушью для выявления *C. neoformans*; 3) ПЦР для определения ДНК *C. neoformans*; 4) посев на грибковые среды.

Туберкулез нервной системы и мозговых оболочек также частая причина поражения ЦНС при СПИДе без симптомов объемного образования. При *базальном туберкулезном менингите* поражаются базальные отделы мозга, это довольно частая форма поражения. Наблюдаются симптомы поражения черепномозговых нервов и менингеальные симптомы. Клинические проявления очагового поражения при *менингоэнцефалите* преобладают над менингеальным синдромом. Воспалительный процесс с основания мозга распространяется на мозговые оболочки и спинной мозг. В клинической картине туберкулезного менингоэнцефалита выделяют 4 синдрома: *общееинфекционный; симптомы повреждения черепномозговых нервов и спинномозговых корешков; менингеальный; изменений СМЖ*.

Общеинфекционный синдром сопровождается интоксикацией и повышением температуры от субфебрильной и выше. Менингеальный синдром возникает подостро или имеет острое течение [16, 20,

25, 31]. Больных беспокоят головная боль, тошнота, светобоязнь, определяется ригидность шейных мышц, симптомы Кернига, Брудзинского. Симптомы повреждения спинномозговых нервов и спинномозговых корешков чаще появляются при поражении III, VI, VII, IX, X, XII пар черепномозговых нервов. Воспалительный процесс также поражает задний отдел сосудистой оболочки и сетчатку глаза (хориоретинит), возникает неврит зрительного нерва. При туберкулезном менингите в СМЖ наблюдается белково-клеточная диссоциация (высокое содержание белка и невысокий цитоз), что свидетельствует о нарушении циркуляции СМЖ. Содержание белка составляет 1–2 г/л и выше, наблюдается плеоцитоз – количество клеток в ликворе повышено за счет Т-лимфоцитов, составляя в среднем 100–300 клеток в 1 мм³. Кислотоустойчивые микобактерии обнаруживаются при бактериоскопии СМЖ редко. Для повышения эффективности диагностики проводят исследования нескольких образцов СМЖ, полученных с интервалом в несколько дней, а также исследуется осадок, полученный при центрифугировании 10 мл СМЖ. Эффективным методом диагностики является ПЦР для определения ДНК *M. tuberculosis* в СМЖ [23,24].

ЛП опасна, если у больного имеется очаговая неврологическая симптоматика, а также отек диска зрительного нерва (повышение внутричерепного давления). В подобной ситуации рекомендовано провести КТ головного мозга. При отсутствии возможности провести КТ, безопаснее для больного начать пробное лечение противотуберкулезными препаратами, а не подвергать его риску осложнений ЛП [4, 11, 18, 27]. ЛП имеет важное значение при дифференциальной диагностике гнойного и туберкулезного менингита. Всегда необходимо исключить криптококковый менингит при микроскопии СМЖ (окраска индийской тушью).

При проведении МРТ и КТ рентгенологические признаки менингита часто не определяются, диагноз ставится на основании клинико-лабораторных данных. В тяжелых случаях туберкулезного менингита выявляется усиление сигнала мозговых оболочек в результате их утолщения с распространением в щель между полушариями. Самое частое проявление при туберкулезе – менингит с локализацией в базилярных цистернах. Как результат гематогенной диссеминации туберкулеза в любом месте паренхимы головного мозга могут определяться множественные паренхиматозные абсцессы (гранулемы с творожистым некрозом). При остром течении абсцессы визуализируются как узловые или кольцевидно усиленные образования. При более длительном течении туберкулеза в ЦНС

может наблюдаться обызвествление абсцессов. При наличии множественных мелких усиленных паренхиматозных узелков дифференциация проводится между:

- диссеминированным инфекционным процессом (туберкулез, криптококкоз);
- первичной лимфомой ЦНС;
- воспалительными заболеваниями (саркоидоз, рассеянный множественный склероз).

Цитомегаловирусный энцефалит у ВИЧ-инфицированных наблюдается редко. *Cytomegalovirus (CMV)* при СПИДе поражает ЦНС у 1-1,9% больных, значительно реже, чем желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) и сетчатку. CMV после латентной фазы при выраженной иммуносупрессии с количеством CD4-лимфоцитов менее 50 клеток в 1 мкл реактивируется [26]. У большинства больных одновременно поражаются легкие, ЖКТ и сетчатка [8]. Ретинит, приводя к резкому ухудшению зрения, часто предшествует поражению ЦНС. При развитии энцефалита больных беспокоит головная боль, на протяжении 3-4 недель возникает подострая деменция. Больные замкнуты, апатичны, сонливы. Часто наблюдается спутанность сознания, у каждого второго – очаговая неврологическая симптоматика [30]. CMV – основная причина вентрикулита у ВИЧ-инфицированных пациентов. На МР-сканограммах наблюдаются аномальное усиление сигнала от выстилки желудочков и высокий сигнал вокруг периферии желудочков. При проведении МРТ и КТ изменения, характерные для CMV-энцефалита, могут отсутствовать. У части больных на МР-сканограммах определяются симметричные обызвествления перивентрикулярной ткани, расширение желудочков, атрофия мозговой ткани.

Важной особенностью CMV-энцефалита является быстрое развитие подострой деменции (3–4 недели), в то время как при ВИЧ-энцефалопатии деменция чаще возникает через 17–18 недель. Очаговые неврологические симптомы, нарушение психического статуса больше выражены и чаще наблюдаются при CMV-энцефалите. Продолжительность жизни этих больных значительно короче, чем при ВИЧ-энцефалопатии. Основным методом в диагностике CMV-энцефалита – выявление ДНК CMV с помощью ПЦР в СМЖ. Вирусологическим методом подтвердить наличие CMV в СМЖ удается значительно реже.

ВИЧ-дементный синдром (ВИЧ-энцефалопатия) диагностируется методом исключения при проведении дифференциальной диагностики с заболеваниями, проявляющимися симптомами менингоэнцефалита или объемного образования. Возникает у больных СПИДом с количеством CD4-лимфоцитов менее 200 в 1 мкл. Клиническими осо-

бенностями является медленное прогрессирование деменции, атаксия, тремор. В результате поражения подкорковых структур возникают психомоторные и поведенческие нарушения. Ухудшение памяти отмечается у большинства больных, реже определяется нарушение походки, поведения. К ранним проявлениям СПИД-деменции относят:

1) изменение познавательной способности, снижение памяти, концентрации внимания, психомоторная заторможенность;

2) шаткость походки, изменение почерка, тремор, слабость в ногах, нарушение координации;

3) апатия, депрессия, замкнутость, агрессивность.

К поздним проявлениям СПИД-деменции относятся выраженные когнитивные нарушения до уровня деменции, расторможенность, психомоторное возбуждение, дезориентация, психозы.

МРТ, КТ, лабораторные исследования проводятся с целью исключения оппортунистических инфекций. МРТ выявляет в белом веществе очаги обызвествления и атрофии. Ствол головного мозга, corona radiata, ножки мозга образуют плохо определяемые симметричные области патологически высокого сигнала на T2-взвешенных изображениях. Для ВИЧ-энцефалопатии типичными считаются симметричное диффузное поражение с плохо определяемыми границами.

Нейросифилис у ВИЧ-инфицированных возникает редко (менее 1%). При наличии ВИЧ-инфекции необходимо исключить сифилис, учитывая возможное их сочетание. Поздний (третичный) сифилис характеризуется образованием в пораженных органах гранулем с казеозным распадом (гумм), при ВИЧ-инфекции их образование происходит значительно быстрее (в течение нескольких месяцев). Нейросифилис может иметь латентное течение или проявляться клиническими симптомами. Образование гумм в ЦНС приводит к появлению очаговой неврологической симптоматики.

Клинические проявления нейросифилиса также определяются наличием сифилитического менингита и поражением сосудов (менинговаскулярный сифилис). Содержание CD4-лимфоцитов в крови при нейросифилисе у ВИЧ-инфицированных может колебаться в широком диапазоне от нормативных значений до 30 клеток в 1 мкл, хотя у большинства пациентов в среднем снижено до 200-220 в 1 мкл. На первом этапе диагностики сифилиса, сочетанного с ВИЧ-инфекцией, выполняют RPR (Rapid Plasma Reagin) – реакцию преципитации плазмы с кардиолипиновым антигеном (реакция Вассермана), высокочувствительную, однако низкоспецифическую. На втором этапе необходимо подтверждение с использованием реакции

иммунофлюоресценции-абсорбции (FTA – ABS). При сочетании ВИЧ-инфекции и сифилиса выполняется ЛП с лабораторным исследованием СМЖ.

Заболевания, протекающие с симптомами объемного образования в ЦНС:

- 1) токсоплазмоз;
- 2) первичная лимфома ЦНС;
- 3) прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия (ГМЛ).

Церебральный токсоплазмоз выявляется на поздней стадии ВИЧ-инфекции и наличии выраженной иммуносупрессии с количеством CD4- лимфоцитов менее 100 в 1 мкл. Токсоплазмоз наряду с туберкулезом, криптококкозом в течение последних лет выходит в число ведущих оппортунистических заболеваний у больных СПИДом с поражением ЦНС [4, 9, 12]. Раннее выявление церебрального токсоплазмоза представляет трудности при отсутствии патогномичных клинических признаков. Часто заболевание начинается постепенно с преобладанием интоксикационного синдрома [7, 29]. На протяжении от 1 недели до 5 месяцев (чаще в течение 1–2 месяцев) больных беспокоит выраженная общая слабость, снижение памяти, может повышаться температура до 38°–40°C. Отмечаются слабость в конечностях, адинамия, очаговая неврологическая симптоматика, гемипарезы, головная боль, сонливость. Возникают нарушения в психическом статусе: отсутствие критики к своему состоянию, дезориентация в месте и времени, слуховые и зрительные галлюцинации.

При развитии церебрального токсоплазмоза кроме нарушения сознания, высокой температуры, головной боли, характерно быстрое развитие очаговых поражений ЦНС [6, 28]. Церебральный токсоплазмоз дифференцируют с мультифокальной лейкоэнцефалопатией, течение которой сначала соответствует синдрому вялотекущего, быстро прогрессирующего энцефалита. В первой стадии преобладают гиперкинезы и изменения личности, а позже нарастают симптомы паркинсонизма, далее прогрессируют тетрапарезы, экстрапирамидные двигательные нарушения. При МРТ головного мозга при токсоплазмозе определяются одиночные или множественные очаги округлой формы с кольцевидной тенью по контуру (зона отека). Характерно контрастное усиление более четкое, в виде кольца, при токсоплазмозе и более диффузное при лимфоме. Чаще они локализуются в базальных ядрах, на границе белого и серого вещества мозга, таламусе. При использовании КТ с контрастированием контраст накапливается на периферии очагов. Одиночные или множественные очаги с кольцевидной тенью могут определяться одновременно с отеком мозга и смещением приле-

жащих структур. Множественные кольцевидно усиленные и узловатые поражения характерны для токсоплазмоза. Однако подобное поражение имеет неспецифический характер и требует исключения абсцессов, первичной лимфомы мозга, метастазов. При наличии одиночного очага токсоплазмоз необходимо дифференцировать с первичной лимфомой ЦНС (может быть и несколько очагов). При недоступности проведения МРТ назначается КТ с использованием ^{201}Tl . При первичной лимфоме ЦНС изотоп быстро накапливается в тканях опухоли, определяется его повышенная активность в очаге. При токсоплазмозе накопление ^{201}Tl в очагах поражения слабое.

Лабораторные методы подтверждения токсоплазмоза включают проведение ИФА и реакции непрямой иммунофлюоресценции (РНИФ) для определения титра антител класса IgG к *T. gondii* в сыворотке крови. Диагностическими титрами при церебральном токсоплазмозе считаются высокие и средние. Определение специфических антител класса IgM и класса IgG в низких титрах в крови не имеет диагностического значения из-за низкой чувствительности. Определение ДНК *T. gondii* в СМЖ методом ПЦР при высокой специфичности имеет невысокую чувствительность. Выявление антител класса IgM и IgG в крови в низких титрах – констатация инфицированности *T. gondii*, а не токсоплазмоза как оппортунистического заболевания. Таким образом, диагностически значимыми для церебрального токсоплазмоза являются высокие и средние титры в крови антител класса IgG в ИФА и РНИФ. Обнаружение ДНК *T. gondii* и специфических антител классов IgM и IgG в СМЖ также подтверждают диагноз, однако при высокой специфичности эти методы имеют низкую чувствительность [12].

Первичная лимфома ЦНС возникает у ВИЧ-инфицированных при выраженной иммуносупрессии со снижением в крови количества CD4-лимфоцитов менее 50 клеток в 1 мкл. Головной мозг поражается с или без вовлечения мягкой и паутинной мозговых оболочек. Опухоль не является проявлением системной лимфомы, возникает из ткани головного мозга и не выходит за его пределы. В клетках лимфомы всегда определяется *Epstein Barr virus (EBV)*. Заболевание манифестирует упорной головной болью, психическими расстройствами, очаговой неврологической симптоматикой, параличами черепномозговых нервов, реже возникают судороги. При сборе анамнеза и физикальном обследовании следует обратить внимание на снижение массы тела более 10%, лихорадку неясного генеза более 38°C, повышенную потливость.

При МРТ или КТ определяются одиночные или множественные очаги с неровным накоплением контраста. Эти методы исследования не всегда дают возможность отличить очаги поражения при первичной лимфоме ЦНС и токсоплазмозе. Реже трудности возникают при дифференциации с прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатией [21]. При эмиссионной томографии очаги первичной лимфомы быстро накапливают изотоп и длительно его удерживают. Некротические очаги при токсоплазмозе фиксируют изотоп незначительно. Выявление ДНК *EBV* в СМЖ методом ПЦР является лабораторным критерием, подтверждающим наличие *EBV*-инфекции, ассоциированной с первичной лимфомой ЦНС.

Прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия (ПМЛ) вызывается вирусом JC, относящимся к полиомавирусам, к семейству паповавирусов, тропен к олигодендроцитам. Чаще заболевание возникает при выраженной иммуносупрессии со снижением количества CD4-лимфоцитов до 100 и менее клеток в 1 мкл, однако, у некоторых ВИЧ-инфицированных уровень CD4-лимфоцитов может превышать 200 клеток в 1 мкл. ПМЛ возникает менее чем у 5% больных СПИДом. У неинфицированных ВИЧ JC-инфекция протекает бессимптомно, вирус попадает в ретикулоэндотелиальную систему, находясь в латентном состоянии. Происходит интеграция вирусной ДНК в клеточный геном с экспрессией только «ранних» генов вируса. Значительная часть этих клеток подвергается неопластической трансформации, этот процесс ускоряется при иммуносупрессии, вызванной ВИЧ.

Кроме головной боли при ПМЛ наблюдаются психические расстройства, очаговая неврологическая симптоматика, парез нижних конечностей, нарушение походки. Также у больных могут быть расстройство зрения и речи, судороги. При МРТ отмечаются множественные или одиночные очаги в белом веществе без смещения и отека прилежащих структур. Чаще процесс многоочаговый, преимущественное поражение белого вещества обусловлено тропностью JC-вируса к олигодендроцитам. У большинства больных очаги поражения асимметричны и не контрастируются. Чаще поражается подкорковое белое вещество. При ПМЛ, в отличие от ВИЧ-энцефалопатии, очаги множественные, асимметричные с четкими границами. На МР-сканограммах в ряде случаев изменения при ПМЛ, первичной лимфоме ЦНС, и токсоплазмозе могут иметь некоторое сходство. Для ПМЛ характерны четкие очаги поражения, граница между белым и серым веществом фестончатая. На КТ очаги ПМЛ в белом веществе сниженной плотности.

Около 80-85% населения инфицировано JC-вирусом, в крови к нему определяется низкий титр антител. О диагностической значимости определения антител класса IgG к JC в высоких и средних титрах в сыворотке крови в доступной литературе сведений нет. Используется ПЦР для определения ДНК JC-вируса в СМЖ.

Из очаговых поражений нервной системы чаще всего наблюдаются церебральный токсоплазмоз, первичная лимфома центральной нервной системы, ПМЛ. Для всех трех заболеваний характерны симптомы поражения полушарий головного мозга. Следует выделить гемипарез, афазию, апраксию, гемианестезию. Для данных состояний не является характерным поражение ствола головного мозга и мозжечка.

Среди ВИЧ-инфицированных немало пациентов, у которых диагноз устанавливается в терминальной стадии СПИДа. Больные часто обращаются за медицинской помощью при развитии оппортунистических инфекций, поражающих и нервную систему, с тяжелым, атипичным течением. Врачи всех специальностей должны быть бдительными в отношении клинических проявлений вторичных заболеваний при ВИЧ-инфекции. Поражение ЦНС часто сопровождается малохарактерными проявлениями патологии внутренних органов, когда еще не диагностирована ВИЧ-инфекция. С «маскарадом» разнообразных клинических симптомов оппортунистических инфекций в клинике внутренних болезней наиболее часто сталкиваются терапевты. Часто эта патология сопровождается поражением ЦНС с основной жалобой больных – упорной головной болью.

Многоликие и разнообразные клинические проявления ВИЧ имеют общие особенности – упорное течение, нарастающую тяжесть, сочетание различных патологических состояний, устойчивость к терапии [7]. Необходимо помнить современные особенности семиотики ВИЧ-инфекции, требующие бдительности врачей различных специальностей:

- упорное течение, нарастающая тяжесть состояния, устойчивость к терапии заболеваний внутренних органов;
- признаки септического состояния без очага и неопределенность результатов бактериологического посева;
- поражение слизистых оболочек рта, пищевода, половых органов;
- типичное сочетание диареи, лимфаденопатии, лихорадки, потери массы тела;
- снижение количества Т-хелперов (CD4-лимфоцитов) ниже 500 клеток в 1 мкл;
- полисистемность поражения, сложность выделения основного заболевания.

Заключення. Таким образом, закінчивая обзор літератури, отметим следующее:

1. Необходима оптимізація методів діагностики при тестуванні на ВІЧ, скорочення числа випадків ВІЧ-інфекції, виявленої на пізніх стадіях, путем розширення доступу к обстеженню, консультуванню, підвищення рівня обслуговування за цими послугами, особливо для ключових груп високого ризику;
2. ВІЧ-інфекція є важливим фактором активації латентної туберкульозної інфекції, для ВІЧ-інфікованих с коінфекцією ризик розвитку активного туберкульозного процесу становить 5-10% в рік;
3. Наряду с вопросами раннего выявления и профилактики ВІЧ-інфекції, актуальною є адекватна діагностика захворювань нервової системи у ВІЧ-інфікованих пацієнтів и раннее начало лечения неврологических нарушений.

References

1. Alexandrina T. The strategy of overcoming HIV infection in Ukraine: a professional view of the problem: an interview with T Alexandrina / recorded O Ustinov. *Ukr honey. A magazine*. 2013; 6: 30-2. [Ukrainian]
2. Andreichin MA. The Problems of HIV Infection in Ukraine and the Participation of Doctors in the Common Practice of Family Medicine in its Decision. *Infectious Diseases*. 2014; 4 (78): 7-12. [Ukrainian]
3. Bobkova MR. Genetic diversity of the human immunodeficiency virus and antiretroviral therapy. *Ter archive*. 2016; 88 (11): 103-11. [Russian]
4. Filippova TP, Novitskaya ON, Bykov YuN. Clinical manifestations and diagnostics of tuberculosis of the central nervous system against the background of HIV infection. *Tuberculosis and diseases of the lungs*. 2012; 10: 4-7. [Russian]
5. Goydyk VS. Changes in the structure of morbidity of patients with HIV / AIDS in the context of the proliferation of high-level antiretroviral therapy. *Odessa honey Journ*. 2013; 3: 31-5. [Ukrainian]
6. Hrizhak IG. Algorithm for the diagnosis of toxoplasmosis in HIV-infected women of reproductive age and therapeutic tactics. *Prophylactic medicine*. 2012; 1: 27-30. [Ukrainian]
7. Hrizhak IG. Efficiency of treatment of cerebral toxoplasmosis in HIV-infected patients using human immunoglobulin. *Infectious diseases*. 2014; 1 (78): 30-4. [Ukrainian]
8. Human Immunodeficiency Virus (HIV) / Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS). *Therapia. Ukrainian Medical Bulletin*. 2013; 12: 77-8. [Russian]
9. Kovalchuk AYU. Characteristics of the Socio-Demographic Situation and Socially Significant Diseases in Ukraine. *Ukr honey a magazine*. 2014; 1: 29-33. [Ukrainian]
10. Krysko MO. On the readiness of family doctors to provide medical services to HIV-infected and AIDS patients. *Visn social hygiene and org health care of Ukraine*. 2012; 1: 112-5. [Ukrainian]
11. Kryzhanovsky DG, Marchenko NA. Efficiency of anti-TB chemotherapy in combination with antiretroviral therapy in patients with co-infection TB / HIV. *Medical perspectives*. 2013; 18 (1): 15-8. [Ukrainian]
12. Marievsky VF, Doan SI. Determination of perspective directions of counteraction to HIV infection in the current epidemic situation. *Infectious diseases*. 2013; 4 (74): 17-22. [Ukrainian]
13. Mavrov GI. Mechanisms of transmission of human immunodeficiency virus by sexual means: the concept of prevention. *Dermatology and venereology*. 2016; 3: 29-51. [Ukrainian]
14. Mironyuk IS, Poginets IB. Location and Prospects for Implementation of the Syndromic Approach to the Treatment of Sexually Transmitted Infections in Ukraine as an Effective Mechanism for Combating the HIV / AIDS Epidemic. *Nats honey un them OO Bohomolets. Tuberculosis, pulmonary diseases, HIV infection*. 2013; 3: 102-8. [Ukrainian]
15. Mironyuk IS, Savenko OYu. The Results of Implementation of Models for the Diagnosis and Treatment of STIs in Representatives of the Risk of HIV Infection in Ukraine. *National Academy of Sciences of Ukraine honey un them OO Bohomolets. Tuberculosis, pulmonary diseases, HIV infection*. 2013; 2: 35-41. [Russian]
16. Mordyk AV. Evaluation of the influence of social, epidemiological and medical factors on the outcome of stationary tuberculosis treatment in patients with combined pathology of tuberculosis and HIV. *Disinfection. Antisepsis*. 2014; 5 (4): 46-50. [Russian]
17. Nazarova OG. The role of a family doctor in providing medical care for socially significant diseases. *Family medicine*. 2013; 1: 10-3. [Ukrainian]
18. Otten TF. Generalized mycobacteriosis in patients with HIV / AIDS in the AIDS stage. *Tuberculosis and pulmonary diseases*. 2015; 8: 57-62. [Russian]
19. Poddubna AI, Chelish MD, Pavlyuk LA, Rogal LI. Integral assessment of knowledge of medical students about HIV / AIDS. *Journal of the Clinic and experiment honey researches*. 2015; 3 (3): 393-9. [Ukrainian]
20. Puzyreva IV. Diseases of the respiratory organs with HIV infection. *Journal of Infectiology*. 2016; 8 (2): 17-22. [Russian]
21. Schmidt T. Progressive multifocal leukoencephalopathy and other neurological manifestations of reactivation of the virus JS. *Neurological Journal*. 2014; 19 (4): 4-10. [Russian] <https://doi.org/10.18821/1560-9545-2014-19-4-4-10>
22. Shahgildyan VI. Approaches to antiretroviral therapy in patients with HIV-infected patients with low number of CD4. *Ter archive*. 2015; 87 (11): 118-22. [Russian]

23. Shalmin OS. For the first time diagnosed with HIV / AIDS associated tuberculosis: features of clinical course and causes of death of patients. *Zaporozhye honey journ.* 2013; 3: 70-2. [Ukrainian]
24. Some issues of counteraction to tuberculosis and HIV / AIDS: Resolution of the Cabinet of Ministers of Ukraine No. 926 dated July 11, 2007. *Collection of normative and directive documents on health care.* 2017; 5: 6-9. [Ukrainian]
25. Starshinova AA. The application of modern immunological methods in the diagnosis of tuberculosis in patients with HIV infection. *Journal of Infectiology.* 2015; 7 (3): 126-31. [Russian]
26. Stepanova EV. Cytomegalovirus infection in patients with HIV infection. *HIV infection and immunosuppression.* 2013; 5 (2): 66-73. [Russian]
27. Yasinsky RM. Evaluation of risk factors for the progression of diseases in HIV-infected patients with relapsed pulmonary tuberculosis. *Pathology.* 2016; 1: 68-72. [Ukrainian]
28. Yermak TN. Catamnesis of patients with HIV infection who have undergone cerebral toxoplasmosis. *Ter archive.* 2015; 87 (11): 42-5. [Russian]
29. Yermak TN. Localization of foci in brain toxoplasmosis in patients with HIV infection. *Ter archive.* 2015; 86 (11): 24-8. [Russian]
30. Zhivitsa DG, Kazek VG. Mental and psychotic disorders and effectiveness of HAART in HIV-infected IDUs. *Infectious Diseases.* 2016; 4 (36): 36-40. [Ukrainian]
31. Zimina VN. The Influence of Etiotropic Therapy on the Immune Status of Patients with HIV Infection and Tuberculosis. *Ter archive.* 2015; 87 (11): 37-41. [Russian]

УДК 616-009 : [616.98 : 578.828 ВІЛ

ЗАХВОРЮВАННЯ ЦЕНТРАЛЬНОЇ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ У ВІЛ-ІНФІКОВАНИХ ПАЦІЄНТІВ

Євстігнєєв І. В.

Резюме. Мета огляду полягає в тому, щоби провести диференційну діагностику неврологічних проявів ВІЛ-інфекції, оцінити методи лабораторного підтвердження етіологічної ролі збудників запалення мозкових оболонок та енцефалітів, захворювань з симптомами об'ємного утворення центральної нервової системи, люмбальної пункції, імуноферментного і імунохроматографічного аналізів.

Доведено, що чим більше ступінь порушень імунітету у ВІЛ-інфікованих пацієнтів, тим більша кількість опортуністичних інфекцій може вражати центральну нервову систему з наявністю довготривалого головного болю. Визначено, що у пацієнтів з кількістю Т-хелперів більше 200 клітин в 1 мкл спочатку виключають як причини головного болю синусит, головний біль напруги, мігрень, первинні і метастатичні пухлини головного мозку, менінгіт. При кількості Т-хелперів менше 200 клітин в 1 мкл значно підвищується ризик розвитку опортуністичних інфекцій. Підкреслено, що при обстеженні враховують і оцінюють симптоми, які свідчать про ураження центральної нервової системи, якому процесу вони більш притаманні: дифузному ураженню центральної нервової системи з клінічними проявами, подібними до менінгіту або енцефаліту, або об'ємному утворенню центральної нервової системи.

При проведенні диференційної діагностики захворювання розподіляються на 2 групи: 1) з клінічними проявами менінгіту або енцефаліту (туберкульозний менінгіт, криптококовий менінгіт, ВІЛ-дементний синдром, цитомегаловірусний вентрикулоенцефаліт, нейросифіліс); 2) захворювання з симптомами об'ємного утворення (первинна лімфома центральної нервової системи, токсоплазмоз, прогресуюча мультифокальна лейкоенцефалопатія). Якщо при проведенні МРТ або КТ об'ємне утворення у мозку не знайдено, то діагнози первинної лімфоми центральної нервової системи, прогресуючої мультифокальної лейкоенцефалопатії, токсоплазмозу менш ймовірні. При цьому необхідно виключити інші інфекції, які можуть спричинити менінгіт, енцефаліт (туберкульоз, криптококоз, нейросифіліс, цитомегаловірусну інфекцію). Звернуто увагу на значення дослідження спинномозкової рідини при диференційній діагностиці опортуністичних інфекцій.

Доведено, що при ВІЛ-деменції пацієнти скаржаться на порушення пам'яті та ходи. Зменшуються здібності до сприймання та аналізу інформації, визначаються порушення в емоційній сфері і поведінці, рідко виявляються судоми і вогнищеві симптоми. Діагноз ВІЛ-деменції встановлюється після виключення опортуністичних інфекцій. Доведено, що токсоплазмоз мозку визначається частіше при зниженні у хворого кількості Т-хелперів менше 100 клітин в 1 мкл. МРТ головного мозку є одним з основних методів вибору у підтвердженні токсоплазмозу. Цей метод дозволяє виявити множинні вогнища з кільцеподібною тінню навколо. У більшості хворих вогнища ураження розташовані у півкулях головного мозку, можуть бути у корі, таламусі, базальних ядрах. Буває важко провести диференційну діагностику між церебральним токсоплазмозом (одне вогнищеве ураження) і первинною лімфомою мозку. Допомогає проведення КТ з ізотопом талію, що швидко накопичується у пухлині.

Заключення. Необхідна оптимізація методів дослідження при тестуванні на ВІЛ, скорочення кількості пацієнтів, у яких діагноз встановлено на пізніх стадіях хвороби шляхом розширення доступу до обстеження, консультацій особливо для груп високого ризику. ВІЛ-інфекція є важливим чинником активації латентного туберкульозу, ризик розвитку цієї інфекції складає 5-10% на рік. Поряд з питаннями раннього виявлення ВІЛ-інфекції, актуальною є адекватна та своєчасна діагностика захворювань центральної нервової системи у ВІЛ-інфікованих пацієнтів.

Ключові слова: ВІЛ-інфекція, опортуністичні захворювання, центральна нервова система, диференційна діагностика.

UDC 616-009 : [616.98: 578.828 HIV

Diseases of the Central Nervous System in HIV-Infected Patients

Yevstihniev I. V.

Abstract. *The purpose of the survey* is to conduct differential diagnostics of neurological manifestations of HIV infection, to evaluate the methods of laboratory confirmation of the etiological role of inflammation pathogens of the membranes and encephalitis, diseases with symptoms of volume formation of the central nervous system (hereinafter – CNS), lumbar puncture, immunoassay and immunocomatographic analyzes.

Material and methods. The study showed that the greater was the degree of immunity in HIV-infected patients, the bigger was the number of opportunistic infections that could affect the central nervous system with the presence of long-term headache. It was also determined that in patients with T-helper cells, more than 200 cells in 1 µl were initially excluded as causes of headache sinusitis, headache, migraine, primary and metastatic brain tumors, meningitis, and with the number of T helper cells less than 200 cells per 1 µl the risk of opportunistic infections was significantly increased. Taking into account the symptoms of the central nervous system, it was noted during the examination, to which process they were more common: diffuse CNS damage with clinical manifestations similar to meningitis or encephalitis, or volume formation of the CNS.

Results and discussion. According to the differential diagnosis of the disease there were 2 groups: 1) with clinical manifestations of meningitis or encephalitis (tuberculous meningitis, cryptococcal meningitis, HIV-dementia syndrome, cytomegalovirus ventriculoencephalitis, neurosyphilis); 2) a disease with symptoms of volumetric education (primary lymphoma of the CNS, toxoplasmosis, progressive multifocal leukoencephalopathy). If during the MRI or CT the volume formation in the brain was not found, then the diagnosis of primary lymphoma of the CNS, progressive multifocal leukoencephalopathy, toxoplasmosis was less probable. It is necessary to exclude other infections that can cause meningitis, encephalitis (tuberculosis, cryptococcus, neurosyphilis, cytomegalovirus infection). The attention was paid to the significance of the study of spinal fluid in a differential diagnosis of opportunistic infections.

Patients with HIV-dementia appeared to be complaining about memory and walking abuses. The ability to perceive and analyze information was reduced, violations in emotional sphere and behavior were determined; rarely cramps and focal symptoms were detected. Diagnosis of HIV-dementia is established after the elimination of opportunistic infections. It was proved that toxoplasmosis of the brain was determined more often with a decrease in the number of T-helper cells of less than 100 cells per 1 µl. MRI of the brain is one of the main methods of choice in confirming toxoplasmosis. This method can detect multiple foci with ring-shaped shade around. In most patients, the focal lesions are located in the cerebral hemispheres, may be in the cortex, thalamus, basal nuclei. It is sometimes difficult to conduct a differential diagnosis between cerebral toxoplasmosis (one focal lesion) and primary lymphoma of the brain. Carrying out CT with an isotope of thallium which rapidly builds up in the tumor helps in this case.

Conclusions: 1) optimization of research methods in testing for HIV, reduction of the number of patients in whom the diagnosis is established at the later stage of the disease by expanding access to the survey, consultations especially for high-risk groups; 2) HIV infection is an important factor in the activation of latent tuberculosis; the risk of developing this infection is 5-10% per year; 3) along with the issues of early detection of HIV infection, adequate and timely diagnosis of CNS diseases in HIV-infected patients is relevant.

Keywords: HIV infection, opportunistic diseases, central nervous system, differential diagnosis.

Стаття надійшла 10.03.2018 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs03.03.209

УДК 618.19-006.04-06:616.43-008.6:575.117

Коломієць О. О.^{1,2}, Язиков О. В.², Лундін М. С.¹, Москаленко Р. А.¹

РОЛЬ ПРОЛАКТИНУ У РОЗВИТКУ ПАТОЛОГІЇ МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ

Сумський державний університет, Україна

¹Кафедра патологічної анатомії²Кафедра хірургії та онкології

lena91.kolomiyets@gmail.com

У роботі представлений огляд участі пролактину у розвитку патології молочної залози. Актуальність проблеми визначається загальним збільшенням випадків захворювання на рак молочної залози. Порушення гормональної регуляції є важливим фактором розвитку раку молочної залози та пухлин інших локалізацій у репродуктивній системі людини. Значну роль в цьому дисбалансі відіграє саме гормон пролактин.

Метою роботи є проведення аналізу літератури для встановлення ролі пролактину у розвитку патології молочної залози.

Для патології молочної залози основне значення має підвищений рівень пролактину у біологічних рідинах та тканинах організму. Загалом, гіперпролактинемія може впливати не тільки на патологію молочної залози, а й викликати порушення у репродуктивній системі, викликаючи ановуляторні цикли, аменорею та розвиток безпліддя. Патологічні процеси в молочній залозі виникають не тільки за рахунок пролактину, який циркулює в крові, але й пролактин, який секретується власне залозистою тканиною. Це є одним із факторів канцерогенезу та має велике значення у розвитку раку молочної залози.

Отже, подальше дослідження патогенетичних механізмів впливу пролактину на тканину молочної залози може сприяти розробці нових методів профілактики та лікування раку молочної залози.

Ключові слова: рак молочної залози, пролактин, експресія рецепторів пролактину, гіперпролактинемія.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота виконана в рамках науково-дослідної теми «Розробка методу діагностики пухлин органів репродуктивної системи з використанням молекул клітинної адгезії раково-ембріонального антигену», № державної реєстрації 0117U003937.

Вступ. Патологія молочної залози (МЗ) є важливою сучасною проблемою через значну пошире-

ність і тенденцію до зростання [1]. Особливо небезпечним є невинне зростання випадків раку молочної залози (РМЗ) у країнах Північної Америки, Європи, і в тому числі в Україні. За даними Національного канцер-реєстру, у 2014-2015 роках було зареєстровано 13641 випадків захворювання [2]. Ця проблема має значне соціально-економічне значення для суспільства, тому дослідження причин, механізмів розвитку злоякісних пухлин МЗ можна віднести до пріоритетних завдань наукових пошуків.

Останнім часом підвищилась увага дослідників до ролі гормону пролактину (ПРЛ) у розвитку патології МЗ [1, 2].

Пролактин – це поліпептидний гормон, який синтезується та виділяється зі спеціалізованих клітин лактотрофів передньої частини гіпофіза. Зв'язуючись з мембранним рецептором пролактину (ПРЛ-Р), регулює через сигнальні шляхи репродуктивну, імунну та метаболічну функції [3]. Поза гіпофізом ПРЛ секретується ендометрієм, децидуальною оболонкою, лімфоцитами, центральною нервовою системою, молочною залозою і простою, де виступає в якості цитокіна [3, 4]. У молочній залозі ПРЛ існує, як циркулюючий гіпофізарний гормон та у вигляді гормону, який продукується протоковим епітелієм. В клітинах МЗ пролактин зв'язується з клітинною поверхнею рецептора ПРЛ-Р та активує сигнальні шляхи Jak2 / Stat5, Map Kinase, PI3K-Akt [5].

Рецептор пролактину являє собою один зв'язаний з мембраною білок, який відноситься до класу 1 цитокінових рецепторів [6]. Існує шість ізоформ ПРЛ-Р, які опосередковують ефекти пролактину в тканині людини.

Ген, який кодує ПРЛ-Р, знаходиться на хромосомі 5 (5p13–14) та має 10 екзонів [3]. Виділяють 2 підгрупи ПРЛ-Р: коротку та довгу форму (транскрипти довгої 2,5–3 і 7,3 kb), які мають спільний ліганд і позаклітинний домен, але відрізняються внутрішньоклітинним доменом.

Основними ефектами ПРЛ у тканині МЗ є мамогенез, лактогенез і галактопоез. Лактогенний ефект пролактину пов'язаний з дією фетоплацентарного стероїду, який секретується під час вагітності, саме зниження рівня стероїдів підвищує рівень ПРЛ в крові та призводить до лактації, галактореї, підвищення гонадотропінів, ановуляції та аменореї [7]. Секреція молока починається тільки під час пологів, не дивлячись на високий рівень циркулюючого лактогенного гормону, ПРЛ та плацентарного людського лактогену. Це говорить про те, що лактогенна активність пролактину протиставляється високому рівню прогестерону та естрогену, які циркулюють в крові під час третього триместру вагітності [7].

Секреція ПРЛ регулюється допамінергічними, адренергічними, холінергічними, а також серотонінергічними відділами вегетативної нервової системи. Вважається, що допамін є основним пролактинінгібуючим фактором (ПІФ), який секретується гіпоталамусом. А пептидом, який стимулює виділення ПРЛ є пролактин-релізінг-гормон (ПРГ) [8]. До підвищення пролактину призводить дія таких речовин, як вазоактивний кишковий пептид, допамін, серотонін, епітеліальний фактор росту, окситоцин, естрогени, гістидин [9].

Роль ПРЛ пов'язана з підтримкою лютеїнізуючої фази яєчників, при підвищеній секреції ПРЛ відбувається зниження секреції гонадотропіну і навпаки, аналогічний зв'язок виникає при синдромі аменореї-галактореї. Розвиток аменореї, як наслідок відсутності циклічного викиду, як ФСГ так і ЛГ, що призводить до ановуляції.

Для лікування синдрому застосовували бромокриптин, який блокував секрецію пролактину та призводив до зникнення секреції молока та галактореї, тим самим стимулювалось циклічне виділення ФСГ, ЛГ і регуляція менструального циклу [10].

Молочна залоза вважається органом-мішенню для ряду гормонів. Contesso, Seriani та Nata довели, що ріст і диференціація МЗ залежить не тільки від дії ПРЛ, а також від комплексу гормонів, а саме інсуліну, прогестерону та естрогену [7, 11].

У мамогенезі приймає участь гіпофізарний пролактин, а в канцерогенезі – аутокринний пролактин. В основі механізму лежить високий рівень сигнальних компонентів міоген-активованої протеїнкінази, включаючи активатор білок-1 та проінвазивні матричні протеїнкінази, зсув від Stat-5 сигнальних шляхів до фокально-адгезивної кінази та міоген-активованих протеїнкіназових шляхів, що викликає проліферацію [12].

Отже, зміни внутрішньоклітинної сигналізації пролактину, можуть впливати на канцерогенез, так як сигнальні шляхи передачі ПРЛ приймають участь в регуляції клітинного циклу та апоптозу.

Гіперпролактинемія призводить до блокування виділення нейронами релізінг-фактору лютеїнізуючого гормону та зниження рівня ФСГ і ЛГ, що призводить до блокування виділення естрадіолу [13]. Внаслідок зниження секреції ФСГ погіршується дозрівання домінантного фолікула, це призводить до розвитку ановуляторного циклу. Порушення секреції ЛГ викликає лютеїнову недостатність шляхом селективної зміни ферментів, які беруть участь у стероїдогенезі яєчників, як наслідок блокування стероїдогенезу і високого рівня андрогенів в процесі розвитку ооцитів [13].

Виділяють ряд факторів, які впливають на секрецію ПРЛ. До фізіологічних причин відносять циркадні ритми – концентрація пролактину збільшується під час сну. Найбільш висока концентрація спостерігається в періоді між 2:00 та 5:00 [13]. Також висока секреція ПРЛ спостерігається при вагітності, пологах та післяпологовому періоді.

Крім фізіологічних факторів існують і патологічні, які призводять до гіперпролактинемії. До них відносять: пухлини (аденоми, менінгіоми, краніофарингіоми), запальні стани, операції, травми, акромегалія. Збільшення ПРЛ викликають: хронічна ниркова та печінкова недостатність, хвороби Кушинга, Аддісона, а також полікістоз яєчників [13].

Підвищена концентрація ПРЛ в сироватці крові викликає порушення функції гонад, що призводить до дисбалансу в секреції гонадотропного-релізінг фактору та ЛГ, і розвитку гіпоестрогенності. Такі зміни призводять до метаболічних порушень, а саме порушення ліпідного обміну, остеопорозу, підвищення секреції АКТГ і наднирників, порушення функції підшлункової залози [13].

В ряді проведених досліджень виявили, що жінки з нічною гіперпролактинемією частіше страждають від лютеїнової недостатності та зниження концентрації естрадіолу, який продукується клітинами гранульози [14].

Висока концентрація ПРЛ (вище 100 нг/мл) призводить до руйнування майже 100 % фолікулів яєчника та передчасного зникнення активності яєчників [13]. Зниження концентрації естрогенів впливає на сексуальне життя жінок, найбільш розповсюдженими симптомами є зниження лібідо, сухість статевих органів з розвитком диспареунії [13].

Отже порушення обміну ПРЛ призводить до менструальних порушень (нерегулярність циклу, аменорея, скорочення менструального циклу), передчасної регресії жовтого тіла, ановуляції та порушення репродуктивної функції жінок з розвитком безпліддя [13].

Частота гіперпролактинемії зменшується з віком внаслідок зменшення концентрації естрогенів та інгібуванням стимуляції лактотрофних клітин,

але вона не часто діагностується, так як відсутні специфічні симптоми даного стану [13].

У роботах Shimon I. та Bronstein M. вказується, що гіперпролактинемія, викликана гіпофізарною аденомою, частіше відмічається у жінок віком від 20 до 40 років, а не в жінок, які знаходяться в менопаузі [15].

Гіперпролактинемія під час менопаузи проявляється не тільки симптомами порушення репродуктивної системи. У пацієнок розвивається ожиріння, порушення ліпідного обміну, розвивається резистентність до інсуліну [13,16]. Підвищений рівень ПРЛ впливає на мінералізацію кісток і проліферацією остеобластів, це пов'язано зі зменшенням кістково-метаболізму та остеопорозом [13,17]. Одна з причин – пряма дія ПРЛ на остецити, а друга – зниження рівня естрогенів при гіперпролактинемії.

Gill S. та співавтори встановили, що імуногістохімічна експресія ПРЛ-Р у нормальній тканині МЗ була обмежена люмінальними клітинами. Для доброякісної тканини МЗ експресія ПРЛ-Р була характерна люмінальна та цитоплазматична локалізація. За умов злоякісного росту експресія ПРЛ-Р була цитоплазматичною [18]. Досліджуючи препарати на експресію ПРЛ-Р встановили, що найвищий рівень експресії ПРЛ-Р був у нормальній тканині МЗ, а в аденомі та аденокарциномі було значне зниження експресії [18]. У порівнянні з нормальною тканиною мРНК, експресія ПРЛ-Р зменшилась в 2,4 рази ($p = 0,0261$) в аденомі та в 4,8 разів ($p = 0,008$) в аденокарциномі. Експресія ПРЛ-Р мРНК значно нижче в злоякісних пухлинах, чим в доброякісних ($p = 0,0165$) [19].

У дослідженні Nachima I et al, було виявлено, що експресія ПРЛ-Р знижується при інвазивному раку МЗ (21,4%), у порівнянні з доброякісними пухлинами (80%) та карциномами *in situ* (60%) ($p = 0,003498$). Загалом, експресія ПРЛ-Р була вища при високодиференційованих пухлинах. Також тривала виживаність без віддалених метастазів з РМЗ була пов'язана з експресією, з достовірністю ($p < 0,01$) [20].

Враховуючи ці статистичні дані, можна думати про те, що експресія рецепторів ПРЛ може бути

маркером диференціації епітеліальних клітин МЗ. ПРЛ діє як проонкоген в ранній неопластичній трансформації, прогресії та формуванні резистентності до лікування раку МЗ [21]. Пролактин викликає резистентність до цитостатичних препаратів (паклітаксел), який діє на мікротрубочки клітини [22].

Було встановлено, що підвищення експресії ПРЛ-Р призводить до підсилення проліферації та інвазивного росту пухлини [23]. Навпаки, антагоніст рецепторів ПРЛ призводив до зниження клоногенної дії клітин РМЗ і потенціював дію цитотоксичних препаратів [24].

Аутокринний ПРЛ може бути інгібований пролактин-нейтралізуючими антитілами, вони інгібують ріст клітин MCF-7 і T47Dco та підсилюють апоптоз клітин [25].

Існує взаємозв'язок між системами естрогенів та пролактину. Естроген стимулює секрецію ПРЛ і може також регулювати експресію гена його рецептора та стимулювати канцерогенез. Було показано, що інгібітори естрогенів (тамоксифен) блокують рецептори пролактину [26].

Заключення. Для патології молочної залози основне значення має підвищений рівень пролактину у біологічних рідин та тканинах організму. Загалом, гіперпролактинемія може впливати не тільки на патологію молочної залози, а й викликати порушення у репродуктивній системі, викликаючи ановуляторні цикли, аменорею та розвиток безпліддя. Порушення гормональної регуляції є важливим фактором розвитку раку молочної залози та пухлин інших локалізацій у репродуктивній системі людини. Значну роль в цьому дисбалансі відіграє саме пролактин. Патологічні прояви в молочній залозі викликає не тільки пролактин, який циркулює в крові, але й пролактин, який секретується власними тканинами молочної залози, що є одним із факторів виникнення канцерогенезу і має велике значення у розвитку раку молочної залози.

Отже, подальше дослідження патогенетичних механізмів впливу експресії ПРЛ на тканину молочної залози може сприяти розробці нових методів діагностики та лікування раку молочної залози.

References

1. Andreeva EN, Khamoshin MB, Rudneva OD. Prolaktin i molochnye zhelezy: norma i patologiya. *Ginekologiya*. 2012; 1: 12–6. [Russian]
2. Byuleten Natsionalnogo kantser-reyestru № 17 "Rak v Ukrayini [digital resource]. Natsionalniy institut raku. 2014. Available from: http://www.ncru.inf.ua/publications/BULL_17/index.htm. [Ukrainian]
3. Lychkova AE, Puzikov AM. Aktualnye voprosy fiziologii. Prolaktin i serotonin. *Vestnik RAMN*. 2014; 1: 38–45. [Russian]
4. Redelman D, Welniak LA, Taub D, Murphy WJ. Neuroendocrine Hormones such as Growth Hormone and Prolactin are Integral Members of the Immunological Cytokine Network. *Cell Immunol*, 2008; 252 (1-2): 111–21. PMID: PMC4777337. doi:10.1016/j.cellimm.2007.12.003

5. Aksamitiene E, Achanta S, Kolch W, Kholodenko BN, Hoek JB, Kiyatkin A. Prolactin-Stimulated Activation of ERK1/2 Mitogen-Activated Protein Kinases is Controlled by PI3-Kinase/Rac/PAK Signaling Pathway in Breast Cancer Cells. *Cell Signal*. 2011; 23 (11): 1794–805. PMID: 21726627. PMCID: PMC3156300. doi:10.1016/j.cellsig.2011.06.014
6. Bole-Feysot C, Goffin V, Edery M, Binart N, Kelly PA. Prolactin (PRL) and its receptor: actions, signal transduction pathways and phenotypes observed in PRL receptor knockout mice. *Endocr Rev*. 1998; 19, 225–68. PMID: 9626554. doi:10.1210/edrv.19.3.0334
7. Mcneilly A. Lactation and the physiology of prolactin secretion. *Postgraduate Medical J*. 1965; 51: 231–5. PMCID: PMC2495950. <https://doi.org/10.1136/pgmj.51.594.231>
8. Grattan DR. 60 Years Of Neuroendocrinology: The hypothalamo-prolactin axis. *J Endocrinol*. 2015; 226 (2): 101–22. PMID: 26101377. PMCID: PMC4515538. doi:10.1530/JOE-15-0213
9. Van Klompenberg MK, Manjarín R, Donovan CE, Trott JF, Hovey RC. Regulation and localization of vascular endothelial growth factor within the mammary glands during the transition from late gestation to lactation. *Domest Anim Endocrinol*. 2015; 54: 37–47. PMID: 26490114. doi: 10.1016/j.domaniend.2015.09.003
10. Besser G, Parke L, Edwards C, Mcneilly A. Galactorrhoea: successful treatment with reduction of plasma prolactin levels by brom-ergocryptine. *British Medical J*. 1972; 3 (5828): 669–72. PMID: 4675488. DOI: 10.1136/bmj.3.5828.669
11. Contesso G, Ceriani B, Nata F. In vitro hormone induced differentiation of human mammary gland. *Fourth International Congress of Endocrinology*. Amsterdam: Excerpta Medica, 1972. P. 265.
12. Gorvin CM. The prolactin receptor: Diverse and emerging roles in pathophysiology. *J Clin Transl Endocrinol*. 2015; 2 (3), 85–91. PMID: 29204371. PMCID: PMC5685068. doi:10.1016/j.jcte.2015.05.001
13. Pałubska S, Adamiak-Godlewska A, Winkler I, Romanek-Piva K, Rechberger T, Gogacz M. Hyperprolactinaemia – a problem in patients from the reproductive period to the menopause. *Prz Menopauzalny*. 2017; 16 (1): 1–7. PMID: 28546800. PMCID: PMC5437053. doi:10.5114/pm.2017.67364
14. Cutie E, Nieves A, Andino M. Prolactin inhibits the steroidogenesis in midfollicular phase human granulosa cells cultured in a chemically defined medium. *Fertil Steril*. 1988; 49: 632–7. PMID: 3127246. [https://doi.org/10.1016/S0015-0282\(16\)59831-8](https://doi.org/10.1016/S0015-0282(16)59831-8)
15. Shimon I, Bronstein M, Shapiro J, Tsvetov G, Benbassat C, Barkan A. Women with prolactinomas presented at the postmenopausal period. *Endocrine*. 2014; 47: 889–94. PMID: 24711223. DOI: 10.1007/s12020-014-0259-1
16. Shibli-Rahhal A, Schelechte J. The effects of hyperprolactinemia on bone and fat. *Pituitary*. 2009; 12: 96–104. PMID: 18338266. doi:10.1007/s11102-008-0097-3
17. Seriwatanachai D, Krishnamra N, Van Leeuwen JP. Evidence for direct effects of prolactin on human osteoblasts: Inhibition of cell growth and mineralization. *J Cell Biochem*. 2009; 107: 677–85. PMID: 19365811. doi:10.1016/j.bone.2007.11.008
18. Gill S, Peston D, Vonderhaar B, Shousha S. Expression of prolactin receptors in normal, benign, and malignant breast tissue: an immunohistological study. *J Clin Pathol*. 2001; 54: 956–60. <https://doi.org/10.1136/jcp.54.12.956>
19. Michel E, Feldmann KS. Expression of prolactin receptors in normal canine mammary tissue, canine mammary adenomas and mammary adenocarcinomas. *BMC Vet Res*. 2012; 8: 72. PMID: 22647582. doi: 10.1186/1746-6148-8-72
20. Hachim IY, Hachim MY, Lopez VM, Lebrun JJ, Ali S. Prolactin Receptor Expression is an Independent Favorable Prognostic Marker in Human Breast Cancer. *Horm Cancer*. 2014; 5 (1): 42–50. PMID: 26317306. doi:10.1097/PAI.0000000000000178
21. Nouhi Z, Chughtai N, Hartley S, Cocolakis E, Lebrun JJ, Ali S. Defining the role of prolactin as an invasion suppressor hormone in breast cancer cells. *Cancer Res*. 2006; 66: 1824–32. PMID: 16452244. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-05-2292
22. Howell SJ, Anderson E, Hunter T, Farnie G, Clarke RB. Prolactin receptor antagonism reduces the clonogenic capacity of breast cancer cells and potentiates doxorubicin and paclitaxel cytotoxicity. *Breast Cancer Res*. 2008; 10: 68. PMID: 18681966. PMCID: PMC2575541. doi: 10.1186/bcr2129
23. Plotnikov A, Varghese B, Tran TH, Liu C, Rui H, Fuchs SY. Impaired turnover of prolactin receptor contributes to transformation of human breast cells. *Cancer Res*. 2009; 69: 3165–72. PMID: 19276348. PMCID: PMC2664855. doi:10.1158/0008-5472.CAN-08-4033
24. Chen WY, Ramamoorthy P, Chen N, Sticca R, Wagner TE. A human prolactin antagonist, hPRL-G129R, inhibits breast cancer cell proliferation through induction of apoptosis. *Clin Cancer Res*. 1999; 5: 3583–93. PMID: 10589775
25. Perks CM, Keith AJ, Goodhew KL, Savage PB, Winters ZE, Holly JM. Prolactin acts as a potent survival factor for human breast cancer cell lines. *Br J Cancer*. 2004; 91: 305–11. PMID: 15213724. PMCID: PMC2409804. doi:10.1038/sj.bjc.6601947
26. Dong J, Tsai-Morris C, Dufau M. A novel estradiol/estrogen receptor α -dependent transcriptional mechanism controls expression of the human prolactin receptor. *J Biol Chem*. 2006; 281: 18825–36. PMID: 16651265. DOI: 10.1074/jbc.M512826200

УДК 618.19-006.04-06: 616.43-008.6: 575.117

РОЛЬ ПРОЛАКТИНА В РАЗВИТИИ ПАТОЛОГИИ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Коломиец Е. О., Языков А. В., Лындин Н. С., Москаленко Р. А.

Резюме. В работе представлен обзор участия пролактина в развитии патологии молочной железы. Актуальность проблемы определяется общим увеличением случаев заболевания раком молочной

железы. Нарушение гормональной регуляции является важным фактором развития рака молочной железы и опухолей других локализаций в репродуктивной системе человека. Значительную роль в этом дисбалансе играет именно гормон пролактин.

Целью работы явилось проведение анализа литературы для установления роли пролактина в развитии патологии молочной железы.

В патологии молочной железы основное значение имеет повышенный уровень пролактина в биологических жидкостях и тканях организма. В общем, гиперпролактинемия может влиять не только на патологию молочной железы, но и вызвать нарушения в репродуктивной системе, вызывая ановуляторные циклы, аменорея и развитие бесплодия. Патологические процессы в молочной железе возникают не только за счет пролактина, который циркулирует в крови, но и пролактина, который секретируется собственно железистой тканью. Это является одним из факторов канцерогенеза и имеет большое значение в развитии рака молочной железы.

Дальнейшее исследование патогенетических механизмов влияния пролактина на ткань молочной железы может способствовать разработке новых методов профилактики и лечения рака молочной железы.

Ключевые слова: рак молочной железы, пролактин, экспрессия рецепторов пролактина, гиперпролактинемия.

UDC 618.19-006.04-06: 616.43-008.6: 575.117

The Role of Prolactin in the Development of Mammary Gland Pathology

Kolomiyets O. O., Yazykov O. V., Lyndin M. S., Moskalenko R. A.

Abstract. This article presents an overview of prolactin (PRL) participation in the development of mammary gland pathology. Significance of the problem is determined by the general increase in the number of breast cancer. Violation of hormonal regulation is an important factor in the development of breast cancer and tumors of other localizations in the human reproductive system. A significant role in this imbalance is played by PRL.

The purpose of the study was to conduct a literature review to determine the role of prolactin in the development of breast cancer.

Prolactin is a polypeptide hormone that is synthesized and excreted from the lactotrophic cells of the anterior part of the pituitary gland. Outside the pituitary gland, PRL is encoded by the endometrium, decidual envelope, the lymphocytes, by the central nervous system, mammary gland and the prostate, where it acts as a cytokine.

Secretion of PRL is regulated by dopaminergic, adrenergic, cholinergic, and also serotonergic units of the autonomic nervous system. In the mammary gland, PRL exists as a circulating pituitary hormone and in the form of a hormone produced by the epithelium duct. In breast prolactin binds to the cell's surface of the prolactin receptor (PRL-R). There are six isoforms of PRL-R that determine the effects of prolactin in human tissue. The main effects of PRL in the tissue of mammary gland are mammatogenesis, lactogenesis and galactopoietics. Increased level of PRL in biological fluids and body tissues plays an important role in breast pathology. High levels of prolactin hormone are more inherent to young women than menopausal women, because of reducing estrogen exposure and inhibiting lactotrophic cells.

In general, hyperprolactinemia can affect not only the pathology of mammary gland, but also cause abnormalities in the reproductive system, causing anovulatory cycles, amenorrhea, and infertility. Pathological manifestations in breast tissues can be caused not only by the blood prolactin circulating, but also the PRL, which is secreted by own mammary gland tissues, which is one of the factors of carcinogenesis and has great importance in the breast cancer development. PRL increases proliferative activity of the mammary gland cells and affects the regulation of apoptosis. It acts as a pro-oncogen in early neoplastic transformation, progression and forms a resistance to cancer treatment.

Besides increased expression of prolactin receptor, it also leads to increased proliferation and invasive tumor growth, and conversely the PRL-R antagonist leads to a decrease clonogenic activity of the cells of breast cancer and potentiated the effect of cytotoxic drugs. Consequently, expression of prolactin receptor may be a marker for the differentiation of epithelial cells of the affected mammary gland.

Conclusions. Further investigation of the pathogenetic mechanisms and their effect of PRL expression on the tissue of mammary gland can greatly contribute for the development of new methods of diagnosing and treating breast cancer.

Keywords: breast cancer, prolactin, prolactin receptor expression, hyperprolactinemia.

Стаття надійшла 01.03.2018 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs03.03.214

УДК 577.125.33:616.36-092.9-199:543.395

Стеценко С. О., Бондарева А. В.

СУЧАСНІ БІОХІМІЧНІ АСПЕКТИ СИСТЕМИ ЗНЕШКОДЖЕННЯ КСЕНОБІОТИКІВ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

Харківський державний медичний університет, Харків, Україна

Bondareva.alla@i.ua

Метою роботи було узагальнити дані сучасних поглядів на біохімічні аспекти системи знешкодження ксенобіотиків. Біотрансформація ксенобіотиків є складним багатостадійним процесом за участі цілого ряду речовин, перш за все, ензимів. У літературі є повідомлення про те, що активність ензимів визначається генетичними особливостями організму, залежить від статі та віку, наявності індукторів або інгібіторів, характеру харчування. З іншого боку доводиться їх низька селективність внаслідок значної кількості синтезованих ксенобіотиків, різноманітних до того ж за наявністю функціональних груп, широким діапазоном молекулярних мас, структурною організацією тощо. Посилення біосинтезу ензимів відбувається звичайно при надходженні ксенобіотиків до організму.

Проведено аналітичний огляд вітчизняної та зарубіжної літератури щодо особливостей трьох фаз біотрансформації ксенобіотиків: активації, нейтралізації та виведення з організму. Сполучена дія перших двох фаз звичайно призводить до підвищення гідрофільності та зниження активності й токсичності ксенобіотиків.

Поглиблене розуміння біохімічних механізмів знешкодження ксенобіотиків дозволить узагальнити уявлення про процес знешкодження ксенобіотиків. Наведені вище теоретичні узагальнення та наукові підходи слід враховувати при вивченні біохімічних механізмів порушень процесів знешкодження ксенобіотиків та розробленні засобів їх корекції.

Ключові слова: ксенобіотики, детоксикація, активація, нейтралізація, екскреція.

Зв'язок з науковими планами, роботами, темами. Робота є фрагментом НДР ХНМУ «Біохімічні механізми розвитку дисметаболических процесів за умов впливу хімічних чинників навколишнього середовища», № держ. реєстрації 0115U000240.

Вступ. До розповсюджених на даний час факторів довкілля, здатних проявляти негативний вплив на організм, відносяться чужорідні хімічні речовини, які звичайно розглядають під терміном

«ксенобіотики» (КБ). Доведено, що більшість КБ не чинять прямого біологічного ефекту внаслідок їх попередньої біотрансформації (метаболізму) [5, 7, 14]. Процес біотрансформації ґрунтується, в основному, на знешкодженні КБ, внаслідок чого його розглядають як один із захисно-приспосувальних механізмів. Порушення біохімічних механізмів знешкодження КБ є однією з причин розбалансування гомеостазу та розвитку патологічних процесів.

Мета дослідження – узагальнити дані сучасних поглядів на біохімічні аспекти системи знешкодження ксенобіотиків.

Біотрансформація КБ є складним багатостадійним процесом за участі цілого ряду речовин, перш за все, ензимів [5, 14]. У літературі є повідомлення про те, що активність ензимів визначається генетичними особливостями організму, залежить від статі та віку, наявності індукторів або інгібіторів, характеру харчування [1, 10]. З іншого боку доводиться їх низька селективність внаслідок значної кількості синтезованих КБ, різноманітних до того ж за наявністю функціональних груп, широким діапазоном молекулярних мас, структурною організацією тощо. Посилення біосинтезу ензимів відбувається звичайно при надходженні КБ до організму [7].

До недоліків системи знешкодження КБ у науковій літературі відносять, по-перше, її реалізацію по відношенню до будь-яких молекул, у тому числі й життєво необхідних для організму (медіаторів, гормонів, метаболітів та ін.) [16, 23, 25]. По-друге, у деяких випадках метаболіти КБ становляться, навпаки, більш токсичними сполуками, а також й такими, що можуть змінити характер токсичної дії або ініціювати інший токсичний процес. Останнє є вагомим фактором ризику хімічного пошкодження важливих біомолекул, зокрема, білків і нуклеїнових кислот, з втратою їх функціонального призначення.

У процесі знешкодження КБ розрізняють три фази: активації, нейтралізації та виведення з організму. Сполучена дія перших двох фаз звичайно призводить до підвищення гідрофільності та зниження активності й токсичності КБ [5, 7].

Перша фаза ґрунтується переважно на окислювальних перетвореннях за участі ензимів родин цитохрому Р-450, флавінзалежної монооксигенази, алкогольдегідрогенази, альдегіддегідрогенази, простагландинсинтетази. Також у цій фазі можуть відбуватися й реакції гідролізу за участі арилестераз, карбоксилестераз [5, 7]. Основні функції ензимів першої фази спрямовані на приєднання до КБ гідрофільних груп, що робить їх, з одного боку, більш розчинними у воді, а з іншого боку, утворений проміжний метаболіт може бути більш реакційноздатним і токсичним [23]. Посилення полярності КБ зменшує їх ліпофільність і значно підсилює можливість більш легкої екскреції.

Найбільш важливою ланкою у першій фазі знешкодження КБ є монооксигеназна система (МОС), яка локалізована у мембранах ендоплазматичного ретикулула (ЕПР) і представлена цитохромами Р450 і b_5 , НАДФН- і НАДН-редуктазами. Загальною властивістю субстратів МОС є їх гідрофобність. У літературі виокремлюються характерні особливості МОС: індукування багатьма екзо- та ендогенними сполуками, органна і тканинна специфічність, вища та індивідуальна варіабельність, локалізація на головних шляхах надходження КБ до організму (шлунково-кишковий тракт, печінка, легені), різноманітність шляхів перетворень КБ (реакції гідроксилювання, окислення, відновлення, дезамінування, десульфатації, пероксидації та ін.) [5]. Серед недоліків МОС звичайно відмічаються: відсутність у багатьох життєво важливих органах (наприклад, у головному мозку та нирках), низький рівень захисту організму при надходженні через слизуваті, рани, ін'єкції, а також токсифікація ряду речовин [4].

Слід відзначити існування позамікросомних реакцій першої фази знешкодження КБ, наприклад, перетворення етанолу за дії алкоголь- і альдегіддегідрогеназ, окислення пуринів за дії ксантиноксидази, окислення амінів за дії моно- та діамінооксидаз, гідроліз вуглеводів і серцевих глікозидів за дії глікозидаз та інших, локалізованих переважно у гіалоплазмі та лізосомах, рідше – у мітохондріях [9].

Провідне місце у першій фазі знешкодження КБ займає система цитохрому Р-450 (CYP) – група гемовмісних ензимів, що функціонують в комплексі з відповідними редуктазами, локалізованими в мембранах ЕПР, та беруть участь у метаболізмі екзогенних та ендогенних (стероїдів, жовчних кислот, жирних кислот, ейкозаноїдів, біогенних амінів) сполук. Цитохром Р-450 виявлений в кишечнику, нирках, легенях, головному мозку, шкірі, плаценті, міокарді, шлунково-кишковому тракті, але найбільша його кількість знаходиться в печінці [6, 24]. Основним типом реакцій, що каталізуються монооксигеназами або різновидами цитохрому Р-450, є

окисно-відновне гідроксилювання. Слід уточнити, що у мікросомній мембрані локалізовані дві системи ензимів, що окислюють НАДФН₂ та НАДН₂. НАДФН-залежна система діє з цитохромом Р-450 як кінцевою ланкою, НАДН-система – з цитохромом b_5 як акцептором електронів [14].450P45

Цитохром b_5 може брати участь у процесах гідроксилювання, виконуючи роль донора електронів для цитохрому Р-450 [3]. Для цитохрому b_5 доведено існування ізоформ, які поділяють на дві групи – розчинні (локалізовані в еритроцитах і цитозолі) та мембранозв'язані (локалізовані в мітохондріях і мікросомах) [3]. У літературі розглядаються випадки щодо неоднозначного впливу цитохрому b_5 на ферменти МОС [30]. Наприклад, стимулювальний вплив на ізоформи цитохрому Р450 може реалізовуватись шляхом:

1) прямого передавання електрону в монооксигеназній реакції без участі НАДФН-цитохром Р450-редуктази;

2) взаємодії цитохрому b_5 з цитохромом Р450, утворення комплексу двох гемовмісних білків і наступного перенесення двох електронів від НАДФН-цитохром Р450-редуктази (цей механізм впливу збільшує швидкість утворення активного кисню та усуває необхідність повторної взаємодії цитохрому Р450 та НАДФН-цитохром Р450-редуктази);

3) захисної дії цитохрому b_5 на молекули термінальної оксигенази, не пов'язаної з реакціями окисно-відновного циклу, що попереджує її руйнування. Науковими дослідженнями встановлено, що у присутності цитохрому b_5 швидкість метаболізму деяких КБ може збільшуватись, у різних видів цитохром b_5 може стати незамінним компонентом для окислення КБ або чинити стимулювальний вплив, за наявності цитохрому b_5 може змінюватись спектр метаболітів при біотрансформації КБ однією й тією ж ізоформою цитохрому Р450 [29].

Негативним ефектом знешкодження КБ цитохром Р450-залежною МОС є можливість генерації вільних радикалів та активних метаболітів, здатних інтенсифікувати процеси ліпопероксидації у клітинних мембранах з наступним порушенням їх структури та функцій [14, 23, 25]. У свою чергу, руйнування клітинних мембран може призвести до інактивації цитохрому Р450 як найбільш чутливого елементу МОС.

Система цитохрому Р450, ймовірно, є найбільш чисельною мультигенною родиною із відомих на сьогодні. Переважна більшість цитохромів Р450 належить до мікросомного класу та знаходиться у мембранах ЕПР. Ці ферменти синтезуються на мембранозв'язаних полірибосомах і включаються у ліпідний бішар через системи впізнання [7, 20]. Наявність значного числа ізоформ

цитохрому P450 ставить перед дослідниками питання щодо їх раціональної систематизації. Остання, як правило, ґрунтується на спільності походження генів, ідентичності амінокислотного складу. Так ізоформи з ідентичністю більше 40 % об'єднуються в родини, а з ідентичністю амінокислотного складу більше 55 % – у підродини [20]. Для багатьох цитохромів P450 відомі високо специфічні субстрати, але однією з їх особливостей є здатність до перетворення різноманітного спектра субстратів. Тому ізоформи цитохрому P450 перетинаються за своєю субстратною специфічністю, а за даними деяких авторів [12] – високо специфічні субстрати можуть навіть піддаватися метаболізму багатьма з них. Поряд із селективними субстратами також є такі, що метаболізуються за умов дії багатьох форм цитохрому P450 [5, 12].

У результаті досліджень, пов'язаних із розшифруванням нуклеотидної послідовності геному людини, ідентифіковано близько 57 індивідуальних форм цитохрому P450. Суперродина генів, що кодують різні ізоформи цитохрому P450, представлена генами, характерними для різних хромосом. Згідно номенклатури назва гена складається з:

- 1) префіксу CYP;
- 2) номеру (римська або арабська цифра), що позначає родину;
- 3) букви, що позначає підродину;
- 4) арабської цифри, що відповідає тій або іншій ізоформі [284].

Для деяких ізоформ цитохрому P450 характерна видова специфічність (CYP1A1, CYP1A2, CYP2E1). Наприклад, CYP1B1 людини каталізує реакцію одееїлювання етоксирезорфіну, тоді як ізоформа мишей є неактивною по відношенню до цієї реакції. Також значні відмінності існують для CYP1A2 людини і CYP1A2 щурів по відношенню до варфаринмонооксигеназної активності, що пов'язують з відмінностями в їх амінокислотному складі [18].

Раніше передбачалось, що КБ безпосередньо є факторами регуляції свого метаболізму, але у подальшому було обґрунтовано генетичні механізми процесу індукування [10].

За механізмом дії на мікросомні монооксигенази розрізняють наступні групи:

- 1) інгібітори прямої дії;
- 2) зворотні інгібітори непрямої дії через вплив на мікросомні ензими з утворенням проміжних продуктів свого метаболізму, що формують комплекс з цитохромом P450;
- 3) інгібітори, що руйнують цитохром P450;
- 4) інгібітори, що гальмують синтез і/або прискорюють розпад цитохрому P450 [8].

Стан першої фази знешкодження КБ дуже широко оцінюється за фармакокінетикою тестових

лікарських препаратів – субстратів конкретних ізоформ ензимів, або за вмістом їх метаболітів. Такий підхід дозволяє отримати уявлення щодо внеску поліморфізму генів, що кодують ензими знешкодження КБ, але при цьому науковці [2] звертають увагу на існування недоліків у методі фенотипування: необхідність одноразового прийому тестових ліків, додатковий модифікуючий вплив віку, характеру харчування, шкідливих звичок, неможливість використання у разі значних популяційних досліджень.

Міжвидові, внутрішньотканинні та індивідуальні відмінності у швидкості знешкодження КБ дозволяють виокремити популяційні групи залежно від активності ензимів цього процесу: екстенсивні метаболізатори – середньостатистична швидкість знешкодження КБ (характерна для більшості населення, а також видів та популяцій тварин); повільні метаболізатори – знижена швидкість знешкодження КБ за рахунок відсутності ензиму або синтезу «дефектного» ензиму наслідком чого є зниження ензимної активності або її відсутність; у цьому випадку КБ накопичуються в організмі у досить високих концентраціях, що може спровокувати розвиток негативних ефектів; швидкі метаболізатори – збільшення швидкості знешкодження КБ.

Заключення. Друга фаза знешкодження КБ, фаза кон'югації, також спрямована на підвищення гідрофільності та зниження токсичності КБ за рахунок дії в основному ензимів класу трансфераз: глутатіонтрансферази, УДФ-глюкуронілтрансферази, ариламін-N-ацетилтрансферази, сульфотрансферази, ацетилтрансферази, метилтрансферази. Хімічна модифікація ліпофільних КБ ферментами другої фази збільшує їх гідрофільні властивості, що сприяє швидкій екскреції. Серед особливостей дії цих ензимів у літературі відмічаються наступні: наявність практично у всіх клітинах; функціонування на тлі різних шляхів надходження КБ до організму; забезпечення або завершення, а іноді й виправлення, помилок першої фази [4]. Виявлено також, що ензими другої фази у деяких випадках можуть токсифікувати КБ, але це відбувається значно рідше, ніж при роботі системи цитохрому P450 [4-5]. Важливим є той факт, що значна частина реакцій кон'югації відбувається на мембранах ЕПР, безпосередньо у місцях утворення високореактивних метаболітів у процесі функціонування мікросомних монооксигеназ. Це дозволяє звести при певних рівнях до мінімуму токсичну дію продуктів біотрансформації. Найбільше значення відводиться трьом типам кон'югації: з глутатіоном, глюкуроною кислотою та сульфатами. Останні становлять основу біохімічних механізмів другої фази знешкодження КБ, а утворення типу кон'югатів залежить від їх дози [17].

Глутатіонтрансферази (GST) – забезпечують кон'югацію з відновленим глутатіоном за двома можливими варіантами: шляхом приєднання всієї молекули глутатіону до субстрату (алкени, епоксиди); шляхом нуклеофільного заміщення по електрофільним атомам карбону, нітрогену, сірки, фосфору (галоген- і нітроалкани, тринітрогліцерин, дисульфід та ін.). У подальшому глутатіонові кон'югати перетворюються на меркаптурові кислоти або меркаптани. GST – це мультигенна родина відповідних ферментів [4]. Синтез GST контролюється генами, що містяться на різних хромосомах, для кожного з них описаний ряд поліморфних варіантів, які впливають на функціональну активність ензимів. У свою чергу, поліморфізм ензимів родини GST визначає індивідуальну чутливість організму до дії КБ. У людини родина GST представлена 16 білками, що експресуються у цитозолі та 6 білками мембран мітохондрій й ЕПР. На даний час описано декілька класів цитозольних GST, зокрема, GST A, GST M, GST P, GST T. Розподіл на класи відбувається, як правило, за ступенем гомології амінокислотних послідовностей ензимів та їх імунореактивності. Слід відзначити, що GST відіграють ключову роль у забезпеченні резистентності клітин до ліпопероксидації та процесів, пов'язаних з окисною модифікацією білків і нуклеїнових кислот.

У реакціях кон'югації з глюкуроновою кислотою по аміногрупі, спиртовому та фенольному гідроксилам, тіольній та карбоксильній групам бере участь УДФ-глюкуронілтрансфераза (UGT), локалізована в основному в ЕПР. UGT також представлена родиною ензимів, які розподіляються на підродини – UGT1 та UGT2. У людини описано 16 ізоформ UGT, активність яких найбільш виражена в печінці, легенях, нирках, кишечнику [27]. У деяких випадках кон'югація з глюкуроновою кислотою може призвести до утворення активних глюкуронідів гідроксамових і карбонових кислот, що лежить в основі канцерогенної дії ариламінів.

Згідно літературних даних, у людини ідентифіковано близько 10 ізоформ сульфотрансфераз, які беруть участь у реакціях сульфатації. Приєднання сірчаної кислоти до субстратів, що знешкоджуються (фенольні сполуки, аліфатичні та ароматичні спирти, ароматичні та гетероциклічні аміни тощо), супроводжується підвищенням гідрофільності та посиленням виведення отриманих продуктів з організму. Крім того, дані ряду робіт свідчать про випадки метаболічної активації похідних ароматичних амінів та гідроксамінів, бензилового та алілового спиртів [19].

У нейтралізації КБ значну роль відіграють ариламін-N-ацетилтрансферази (NAT), які каталізують переніс ацетильної групи з ацетил-CoA на кінцевий

атом нітрогену арилгідразинів та ариламінновмісних речовин. За умов такої реакції відбувається біотрансформація ароматичних і гетероциклічних амінів, що мають гідрозгрупу та перетворюються на аміди або гідразиди [22]. Відомо існування трьох генів NAT у людини, один з яких є псевдогеном. Два гени NAT1 та NAT2 містяться на одній хромосомі та кодують відповідно NAT1 та NAT2. NAT експресуються переважно у гепатоцитах, але виявляються також у клітинах нирок, легень, кишечника. Деякі автори [26] відмічають, що NAT2 має менш виразну специфічність і метаболізує широкий спектр речовин, тому привертає більшу увагу дослідників. Проміжний етап детоксикації здійснюють також епоксидгідролази шляхом приєднання до утворених цитохромом P450 епоксидам води та утворення трансгідродіолів, які у подальшому за дії інших ензимів перетворюються на кон'югати з глюкуроною кислотою та глутатіоном. Розрізняють два типи епоксидгідролаз, локалізованих переважно у печінці, мікросомні та цитозольні.

Окремо слід підкреслити, що ферменти другої фази відіграють важливу роль не тільки у знешкодженні КБ, а також в ендogenous метаболізмі. Наприклад GST активно беруть участь в знешкодженні токсичних продуктів ліпопероксидації, перетворенні ейкозаноїдів; UGT – в знешкодженні білірубину, метаболізмі стероїдів, жовчних кислот; сульфотрансферази – в метаболізмі деяких мукопротеїнів і гліколіпідів; ацетилтрансферази – в перетворенні гексозамінів; метилтрансферази – в синтезі креатину, холіну, тиміну, адреналіну тощо [4].

Узагальнення інформації щодо роботи ферментів першої та другої фаз знешкодження КБ дозволяє виділити їх загальні властивості: низьку субстратну специфічність, що дозволяє перетворювати різні за хімічною природою сполуки; наявність ізоформ з різною та перехресною субстратною специфічністю; індукцйбельність; можливе порушення процесів індукування ензимів обох фаз при одночасному надходженні декількох КБ різної хімічної структури, що може призвести до підвищення процесів інактивації або до збільшення токсичності КБ. Ефективність роботи системи знешкодження КБ зумовлюється індивідуальними генетичними особливостями організму, що визначають диференційну чутливість індивідів до факторів довкілля у формі компенсаторно-адаптаційних реакцій або дезадаптації. Останнє є фактором ризику виникнення мультифакторіальної патології [14]. Десинхронізація процесу знешкодження може наступити внаслідок одночасної дії різних КБ або в результаті несприятливого сполучення різних за своєю активністю ізоформ ензимів, що беруть участь у даному

процесі. У разі виникнення десинхронізації, як правило, підвищується чутливість організму до дії різних КБ [5].

У літературі наводяться наступні комбінації взаємодії першої та другої фаз: 1) КБ послідовно перетворюються на менш токсичні продукти за участі як цитохром Р450-залежних монооксигеназ, так й реакцій кон'югації; 2) КБ перетворюються на менш токсичні продукти у цитохром Р450-залежних реакціях, але їх токсичність збільшується у реакціях кон'югації; 3) КБ перетворюються на більш токсичні продукти у цитохром Р450-залежних реакціях, але їх токсичність знижується у реакціях кон'югації; 4) КБ перетворюються на більш токсичні продукти за участі як цитохром Р450-залежних монооксигеназ, так й реакцій кон'югації.

На третій фазі знешкодження КБ системи активного транспорту кон'югованих похідних забезпечують виведення з організму продуктів детоксикації через легені, нирки, шлунково-кишковий тракт [7]. КБ зі значною гідрофобністю та молекулярною масою виводяться з жовчю [4]. Існують різні механізми виведення кон'югатів з організму: шляхом АТФ-залежного іонного насоса, за участі високоспеци-

фічних транспортерів органічних аніонів (OAT) і динітрофенольних кон'югатів глутатіону (Dnp-SG ATPase), Р-глікопротеїну та ряду білків, здатних викликати множинну стійкість до КБ (MRP) [13,21]. У транспортуванні КБ через клітинні мембрани важлива роль відводиться суперродині транспортних білків, яку у науковій літературі позначають як ABC (ATP-binding cassette) [15]. До числа таких білків відноситься Р-глікопротеїн, основна роль якого ґрунтується на енергозалежному трансмембранному транспорті ряду субстратів, у тому числі КБ та їх метаболітів. Р-глікопротеїн кодується геном людини *ABCB1* (*MDR1*), належить до родини плазмомембранних білків, які кодується *MDR* генами та діють як трансмембранна помпа, що виводить КБ з клітинних мембран та цитоплазми [13].

Представлений вище аналітичний огляд літератури щодо загальних уявлень про процес знешкодження КБ в організмі людини та тварин не претендує на повноту його охоплення. Наведені вище теоретичні узагальнення та наукові підходи слід враховувати при вивченні біохімічних механізмів порушень процесів знешкодження ксенобіотиків та розробленні засобів їх корекції.

References

1. Gerych OKh, Pentyuk OO. Vplyv perevantazheniya ratsionu zhyrnykh na enzymatychni systemy metabolizmu u shchuriv. *Ukr biokhimichnyy zhurnal*. 2008; 80 (1): 73-82. [Ukrainian]
2. Zharyn VA, Fedorovych SV, Markova AG. Polymorfizm genov byotransformatsyy ksenobyotykov. *Voennaya medyt-syna*. 2013; 3: 122-4. [Russian]
3. Krzhechkovskaya VV. Membranosvyazannyi tsytokhrom V5. Rol tsytokhroma V5 v regulyatsyyi aktivnosti yzoforn tsytokhroma R-450. *Krytycheskiye tekhnology. Membrany*. 2005; 2 (26): 10-22. [Russian]
4. Kulynskyy VY. Obezvrezhyvanye ksenobyotykov. *Sorovskyy obrazovatelnyy zhurnal*. 1999; 1: 8-12. [Russian]
5. Marchenko MM, Ketsa OV, Velykyy MM. Biokhimichna transformatsiya ksenobiotykov u organizmi. *Chernivtsi: Chernivetskyi nats un-t*, 2011. 280 s. [Ukrainian]
6. Padalko VY, Sevastyanova TV. Klynycheskiye aspekty funktsyonyrovaniya systemy tsytokhroma R450 mykrosom pecheny. *Visnyk Kharkivskogo natsionalnogo universytetu im VN Karazina*. 2005; 705 (11): 110-21. [Russian]
7. Stolyar OB, Kalinina IV, Yukalo VG. *Ksenobiotyky: nakoplychennya, detoksykatsiya ta vyvedennya z zhyvykh organiz-miv*. Ternopil: Vydavnytstvo TNTU im I Pulyuya, 2012. 384 s. [Ukrainian]
8. Chernyak YuY, Kolesnykov SY, Chernyak EV. *Tsytochrom R450: osnovnye predstavleniya, metody yssledovaniya, znachenye dlya prakticheskoy medyt-syny*. Yrkutsk: Yzd-vo YGU, 2014. 47 s. [Russian]
9. Anzenbacher P, Zanger UM, Anzenbacher P. *Metabolism of drugs and other xenobiotics*. Wiley-VCH, 2012. 724 p. <https://doi.org/10.1002/9783527630905>
10. Abraham NG, Levere RD, Freedman ML. Effect of age on rat liver heme and drug metabolism. *Exp Gerontol*. 1985; 20: 277-84. PMID: 3841517. [https://doi.org/10.1016/0531-5565\(85\)90053-1](https://doi.org/10.1016/0531-5565(85)90053-1)
11. Amacher DE. The effects of cytochrome P450 induction by xenobiotics on endobiotic metabolism in pre-clinical safety studies. *Toxicol Mech Methods*. 2010; 20 (4): 159-66. PMID: 20218941. DOI: 10.3109/15376511003690307
12. Buehler CJ, Urlacher VB. A novel P450-based biocatalyst for the selective production of chiral 2-alkanols. *Chem Commun*. 2014; 50: 4089-91. <https://doi.org/10.1039/c4cc00647j>
13. Brinkmann U, Roots I, Eichelbaum M. Pharmacogenetics of the human drug-transporter gene MDR1: impact of polymorphisms on pharmacotherapy. *Drug Discov Today*. 2001; 6: 835-9. [https://doi.org/10.1016/S1359-6446\(01\)01892-X](https://doi.org/10.1016/S1359-6446(01)01892-X)
14. McGill MR, Du K, Weemhoff JL, Jaeschke H. Critical review of resveratrol in xenobiotic-induced hepatotoxicity. *Food Chem Toxicol*. 2015; 10 (86): 309-18. PMID: 26561740. PMCID: PMC4710062. doi: 10.1016/j.fct.2015.11.003
15. Hohl M, Briand C, Grutter MG, Seeger MA. Crystal structure of a heterodimeric ABC transporter in its inward-facing conformation. *Nature Str Mol Biol*. 2012; 19: 395-402. PMID: 22447242. DOI: 10.1038/nsmb.2267

16. Danielle K, Pelkonen O, Ahokas T. Hepatocytes: the powerhouse of biotransformation. *Int J Biochem Cell Biol.* 2012; 44: 257-65. <https://doi.org/10.1016/j.biocel.2011.11.011>
17. Jancova P, Anzenbacher P, Anzenbacherova E. Phase II drug metabolizing enzymes. *Biomedical Papers.* 2010; 154 (2): 103-16. PMID: 20668491. <https://doi.org/10.5507/bp.2010.017>
18. Juchau M, Boutelet-Bochan H, Huang Y. Cytochrome P-450-dependent biotransformation of xenobiotics in human and rodent embryonic tissues. *Drug Metab Rev.* 1998; 30 (3): 541-68. PMID: 9710705. DOI: 10.3109/03602539808996324
19. Kodama S, Negishi M. Sulfotransferase genes: regulation by nuclear receptors in response to xeno/endobiotics. *Drug Metabolism Reviews.* 2013; 45 (4): 441-9. PMID: 24025090. PMCID: PMC4049416. DOI: 10.3109/03602532.2013.835630
20. Lamb DC, Waterman MR. Unusual properties of the cytochrome P450 superfamily. *Phil Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2013; 368 (1612): 20120434. PMID: 23297356. PMCID: PMC3538423. doi: 10.1098/rstb.2012.0434
21. Li Z, Langhans SA. Transcriptional regulators of Na,K-ATPase subunits. *Front Cell Dev Biol.* 2015; 3: 66-75. <https://doi.org/10.3389/fcell.2015.00066>
22. Meisel P. Arylamine N-acetyltransferases and drug response. *Pharmacogenomics.* 2002; 3 (3): 349-66. PMID: 12052143. DOI: 10.1517/14622416.3.3.349
23. Niwa T, Murayama N, Yamazaki H. Oxidation of endobiotics mediated by xenobiotic-metabolizing forms of human cytochrome P450. *Current Drug Metabolism.* 2016; 17 (Iss 7): 700-12. PMID: 19594405
24. Ortiz de Montellano PR. Cytochrome P450-activated prodrugs. *Future Med Chem.* 2013; 5: 213-28. PMID: 23360144. PMCID: PMC3697796. DOI: 10.4155/fmc.12.197
25. Maity S, Rajkumar A, Matai L, Bhat A, Ghosh A, Agam G, Kaur S, Bhatt NR, et al. Oxidative homeostasis regulates the response to reductive endoplasmic reticulum stress through translation control. *Cell Reports.* 2016; 16: 851-65. PMID: 27373166. DOI: 10.1016/j.celrep.2016.06.025
26. Pande JN, Pande A, Singh SP. Acetylator status, drug metabolism and disease. *Natl Med J India.* 2003; 16 (1): 24-6. PMID: 12715953
27. Rowland A, Miners JO, Mackenzie PI. The UDP-glucuronosyltransferases: their role in drug metabolism and detoxification. *International Journal of Biochemistry and Cell Biology.* 2013; 45 (6): 1121-32. PMID: 23500526. DOI: 10.1016/j.biocel.2013.02.019.
28. Sekine T, Cha SH, Endou H. The multispecific organic anion transporter (OAT) family. *Eur J Physiol.* 2000; 440: 337-50. PMID: 10954321. <https://doi.org/10.1007/s004240000297>
29. Samhan-Arias AK, Gutierrez-Merino C. Purified NADH-cytochrome b5 reductase is a novel superoxide anion source inhibited by apocynin: sensitivity to nitric oxide and peroxynitrite. *Free Radic Biol Med.* 2014; 73: 174-89. PMID: 24816293. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2014.04.033
30. Schenkman JB, Jansson I. The many roles of cytochrome b5. *Pharmacol Ther.* 2003; 97 (2): 139-52. PMID: 12559387. [https://doi.org/10.1016/S0163-7258\(02\)00327-3](https://doi.org/10.1016/S0163-7258(02)00327-3)

УДК 577.125.33:616.36-092.9-199:543.395

СОВРЕМЕННЫЕ БИОХИМИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ СИСТЕМЫ ОБЕЗВРЕЖИВАНИЯ КСЕНОБИОТИКОВ (обзор литературы)

Стеценко С. А., Бондарева А. В.

Резюме. Целью работы было обобщить данные современных представлений о биохимических аспектах системы обезвреживания ксенобиотиков. Метаболизм ксенобиотиков является сложным много-стадийным процессом с участием целого ряда веществ, прежде всего, энзимов. В литературе имеются сведения о том, что активность энзимов определяется генетическими особенностями организма, зависит от пола и возраста, наличия индукторов или ингибиторов, характера питания. С другой стороны приходится их низкая селективность вследствие значительного количества синтезированных ксенобиотиков, различных по наличию функциональных групп, широким диапазонам молекулярных масс, структурной организацией. Усиление биосинтеза ферментов происходит обычно при поступлении ксенобиотиков в организм.

Проведен аналитический обзор отечественной и зарубежной литературы об особенностях трех фаз биотрансформации ксенобиотиков: активации, нейтрализации и выведения из организма. Взаимодействие первых двух фаз обычно приводит к повышению гидрофильности и снижения активности и токсичности ксенобиотиков.

Углубленное понимание биохимических механизмов обезвреживания ксенобиотиков позволит обобщить представление о процессе обезвреживания ксенобиотиков. Приведенные выше теоретические обобщения и научные подходы следует учитывать при изучении биохимических механизмов нарушений процессов обезвреживания ксенобиотиков и разработке средств их коррекции.

Ключевые слова: ксенобиотики, детоксикация, активация, нейтрализация, экскреция.

UDC 577.125.33:616.36-092.9-199:543.395

**Modern Biochemical Aspects of Xenobiotic Detoxification System
(Literature Review)**

Stetsenko S. O., Bondareva A. V.

Abstract. Foreign chemicals that are usually considered as "xenobiotics" are commonly used environmental factors, which can have a negative impact on the body. It is proved that most xenobiotics do not have a direct biological effect due to their previous biotransformation (metabolism). The process of biotransformation is based mainly on the xenobiotics detoxification, which is why it is considered to be one of the protective and adaptive mechanisms. Violation of biochemical mechanisms of xenobiotics detoxification is one of the reasons for the imbalance of homeostasis and the development of pathological processes. The process of xenobiotics detoxification consists of three phases: activation, neutralization and excretion from the body. The combined action of the first two phases usually leads to increased hydrophilicity and decreased activity and toxicity of xenobiotics.

The most important link in the first phase of xenobiotics detoxification is the monooxygenase system, which is localized in the membranes of the endoplasmic reticulum and is represented by cytochromes P450 and b5, NADH and NADH reductases. The first phase is based primarily on oxidative transformations involving enzymes of cytochrome P-450 families, flavin-dependent monooxygenase, alcohol dehydrogenase, aldehyde dehydrogenase, prostaglandin synthase. In this phase there may also occur hydrolysis reactions with the participation of arylsterase, carboxyletherase. Increasing the xenobiotics polarity decreases their lipophilicity and greatly enhances the possibility of excretion.

The second phase of xenobiotics detoxification, the conjugation phase, is also aimed at increasing hydrophilicity and reducing the toxicity of the xenobiotics due to the action of mainly enzymes of transferases class: glutathione transferase, UDP-glucuronyltransferase, arylamine-N-acetyltransferase, sulfotransferase, acetyltransferase, methyltransferase. The effectiveness of the xenobiotics detoxification system is due to the individual genetic features of the organism, which determine the differential individual's sensitivity to environmental factors in the form of compensatory-adaptive reactions.

The third phase of xenobiotics detoxification ensures the detoxification products excretion from the body through the lungs, kidneys, gastrointestinal tract. Xenobiotics with significant hydrophobicity and molecular weight are excreted with bile. There are various mechanisms for the conjugates elimination from the body: through the ATP-dependent ion pump, with the participation of highly specific transporters of organic anions and dinitrophenol conjugates of glutathione, P-glycoprotein and a number of proteins that can cause multiple resistance to xenobiotics.

The above-mentioned analytical review of literature on general ideas about the process of xenobiotics detoxification in the human body and animals does not claim to be its complete coverage. The theoretical generalizations, which are given above and scientific approaches should be taken into account when studying the biochemical mechanisms of neutralization xenobiotics processes violations and the development of means for their correction.

Keywords: xenobiotics, detoxification, activation, neutralization, excretion.

Стаття надійшла 17.02.2018 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

ГУМАНІТАРНІ ПИТАННЯ МЕДИЦИНИ І ПРОБЛЕМИ ВИКЛАДАННЯ У ВИЩІЙ ШКОЛІ

DOI: 10.26693/jmbs03.03.221

УДК 615.3/2

Мерецький В. М., Мерецька І. В.

МІСЦЕ КЛІНІЧНОЇ ФАРМАКОЛОГІЇ У СУЧАСНІЙ МЕДИЦИНІ

ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет
імені І. Я. Горбачевського МОЗ України», Тернопіль, Україна

meretsky@tdmu.edu.ua

Стаття присвячена ролі клінічної фармакології у раціональному призначенні лікарських засобів на різних етапах надання медичної допомоги. Клінічна фармакологія - наука, що вивчає взаємодію лікарських засобів з організмом здорової і хворої людини, розробляє принципи і методи вивчення дії фармакологічних препаратів у клінічних умовах і є науковою основою фармакотерапії. Вивчення основних питань загальної та спеціальної клінічної фармакології на основі сучасних досягнень в галузі фундаментальної та клінічної медицини, взаємодії лікарських засобів, причинно-наслідковий аналіз виникнення побічних реакцій, здійснення фінансового моніторингу проведеної фармакотерапії сприятиме підвищенню ефективності і безпеки застосування лікарських засобів у пацієнта.

Ключові слова: клінічна фармакологія, фармакотерапія, лікарські засоби.

Вступ. Незважаючи на те, що ліки використовуються людьми з давніх часів, їх клінічну ефективність та безпеку почали вивчати лише в XX ст., коли було організовано масове виробництво лікарських засобів (ЛЗ). У даний час лікарський арсенал безперервно поповнюється шляхом розробки принципово нових лікарських речовин, створення аналогових засобів, а також за рахунок надходження в клінічну практику великої кількості відтворених (генеричних) препаратів, які мають безліч власних аторгових назв. Характерною особливістю є зростання числа ЛЗ як «по горизонталі» (за рахунок нових фармакотерапевтичних груп), так і «по вертикалі» (збільшення числа препаратів у кожній з груп) [3].

Клінічна фармакологія - наука, що вивчає взаємодію лікарських засобів з організмом здорової і хворої людини, розробляє принципи і методи вив-

чення дії фармакологічних препаратів у клінічних умовах і є науковою основою фармакотерапії. Знання клінічної фармакології є абсолютно необхідним для лікаря у зв'язку з необхідністю використання принципів ефективного і безпечного вибору лікарських засобів для забезпечення лікувально-профілактичного та діагностичного процесів у стаціонарних і амбулаторно-поліклінічних умовах [6].

Основна частина. Навіть досвідченому лікарю сьогодні вже важко вільно орієнтуватися в «фармацевтичних джунглях». Велика кількість генеричних ЛЗ, суттєва різниця у вартості препаратів з однією міжнародною назвою, інформаційні матеріали сумнівної якості, недобросовісна реклама часом вводять в оману лікарів при виборі конкретного препарату [4]. Ще важче доводиться студентам медичних університетів, яким необхідно не тільки поглибити свої знання з клініко-фармакологічної характеристики лікарських засобів, а й засвоїти принципи проведення диференційованої фармакотерапії у конкретного пацієнта [3]. Відсутність достатньої підготовки з клінічної фармакології не дозволяє молодим лікарям самостійно оцінити об'єктивність «агресивної» реклами лікарських препаратів, що проводиться деякими фармацевтичними фірмами. При цьому доцільно навчити молодих лікарів раціонального алгоритму вибору необхідної лікарської терапії для конкретного пацієнта вже на початкових етапах їх професійної діяльності [2]. Виходячи з цього, завданнями дисципліни є: оволодіння основними питаннями загальної та спеціальної клінічної фармакології на основі сучасних досягнень в галузі фундаментальної та клінічної медицини з позицій доказової медицини; формування у студентів знань і умінь в галузі призначення та раціонального застосування ЛЗ, які є

необхідними для майбутньої професійної діяльності лікаря в умовах сучасної медицини, що дозволяють здійснювати індивідуалізовану, контрольовану, безпечну й ефективну фармакотерапію; вивчення студентами фармакодинаміки і фармакокінетики основних груп лікарських засобів, що застосовуються з метою профілактики, діагностики та лікування найбільш поширених та соціально значущих захворювань людини, при реабілітації хворих; вивчення показань і протипоказань до застосування лікарських засобів, взаємодії ЛЗ і небажаних лікарських реакцій на організм; складання науково-обґрунтованих комбінацій ЛЗ, які можуть бути застосовані в конкретних клінічних ситуаціях; формування умінь, необхідних для вирішення окремих науково-дослідних і науково-прикладних задач в галузі клінічної фармакології з використанням знань основних вимог інформаційної безпеки [6].

Особлива увага сьогодні приділяється відносно новим розділам клінічної фармакології – фармако-економіці та фармакогенетиці. Економічна оцінка фармакотерапії є важливою як для суспільства в цілому, так і для кожного пацієнта. Це відповідає сучасним принципам раціональної фармакотерапії, яка повинна бути «...адекватною до клінічного стану пацієнта, в дозах, відповідних до його індивідуальних особливостей, протягом належного часу і за найнижчою вартістю». Використання даного принципу є особливо актуальним сьогодні, коли ми вчимося прогнозувати витрати на лікування і співвідносимо можливості держави в оплаті ліків при формуванні системи реімбурсації, при виборі конкретних препаратів для внесення в формулярні списки, підготовці стандартів лікування [5].

Фармакогенетика вивчає відмінності фармакологічної відповіді в залежності від генетичної структури організму. Генетично детерміновані зміни метаболізму препарату (наприклад, обумовлені різною активністю ферментів, що здійснюють його ацетилювання, гідроліз, окислення або інші перетворення) можуть мати клінічні наслідки. Наприклад, пацієнтам, які швидко метаболізують деякі лікарські засоби, може знадобитися призначення більш високих доз або більша кратність прийому для досягнення терапевтичної концентрації препарату в крові. У той же час пацієнтам, які повільно метаболізують певні лікарські засоби, щоб уникнути інтоксикації, може знадобитися призначення препарату в менших дозах з меншою кратністю прийому, зокрема, це стосується препаратів з малою широтою терапевтичної дії [1].

Вивченню впливу генетичних факторів на фармакодинаміку і фармакокінетику ЛЗ і пов'язаним з цим можливостям індивідуалізації терапії сьогодні держава приділяє значну увагу. Саме фармакогенетика багато в чому пояснює індивідуальні особ-

ливості реакції на застосування ЛЗ, такі як толерантність або висока чутливість до препарату, непереносимість [5].

В даний час в усьому світі актуальним є питання про небажану дію лікарських засобів. За даними деяких авторів, смертність у результаті розвитку у пацієнтів несприятливих побічних реакцій/побічних явищ вийшла у світі на 4-е місце після серцево-судинних та онкологічних захворювань, травм [4]. Сьогодні вже є недостатнім лише виявлення і визначення частоти побічних реакцій, встановлення їх типу і ступеня вираженості, однак ретельний збір інформації, безсумнівно, теж важливий. Необхідно встановити причинно-наслідкові зв'язки небажаних реакцій із застосуванням лікарських засобів, провести їх глибокий аналіз, який дозволить зробити висновки про те, які з виявлених побічних ефектів неминучі і викликані вони властивостями самого препарату або ж особливостями організму пацієнта. Для вирішення цього завдання практикуючим лікарям необхідна допомога фахівця з клінічної фармакології [3].

Слід відзначити, що сьогодні вітчизняні лікарі-практики отримують інформацію про лікарські препарати в основному від представників фармацевтичних компаній, які не зацікавлені в навчанні клініцистів принципам раціонального вибору найбільш ефективних, безпечних і фінансово доступних препаратів з представлених на вітчизняному фармацевтичному ринку [2, 3]. З цього випливає доречність посади лікаря-клінічного фармаколога з метою контролю за обґрунтованістю, ефективністю, безпекою та економічною доцільністю проведеної фармакотерапії, дотриманням протоколів (стандартів) лікування, а також організацією і проведенням на робочих місцях постійного навчання лікарів з клінічної фармакології.

Підраховано, що обсяг інформації з клінічної фармакології кожні 5 років збільшується в 2 рази, а кожен фахівець зобов'язаний добре знати властивості сучасних лікарських засобів і вміти ефективно застосовувати їх при лікуванні пацієнтів. Саме тому лікуючий лікар повинен постійно вдосконалювати свої знання з клінічної фармакології протягом усієї трудової діяльності [2].

Заключення. Таким чином, значимість клінічної фармакології у сучасній медицині полягає у підвищенні ефективності і безпеки фармакотерапії (зокрема індивідуалізації терапії, профілактиці та своєчасному виявленні і лікуванні побічних реакцій), раціональному використанні фінансових засобів, оптимізації медикаментозного забезпечення на різних етапах надання медичної допомоги, в тому числі шляхом інформування медичних працівників, про найбільш затребувані ЛЗ та контроль за їх використанням за умов існуючих клінічних протоколів.

References

1. Hussar DA. *Drugs Interaction*. 2007. Available from: http://www.merckmanuals.com/home/drugs/factors_affecting_response_to_drugs/drug_interactions.html
2. Kevra MK. Klinicheskaja farmakologija v Belarusi. *Zdravooohranenie*. 2014; 9: 46-50. [Russian]
3. *Klinicheskaja farmakologija: ucheb posobie*. Pod red MK Kevry. Minsk: Vyshhejschaja shkola, 2015. 574 s. [Russian]
4. Kovalenko VN, Kozhuhov SN. Klinicheskaja farmakologija kak nauka: rol' v sovremennoj medicine. *Ukrainskyi kardiologichnyi zhurnal*. 2017; 1: 11-5. [Russian]
5. Kozhuhov SN. Rol' klinicheskoy farmakologii v sobljudenii standartov i individualizacii farmakoterapii. *Zdorovia Ukrainy*. 2017; 2 (51). Available from: <http://health-ua.com/article/24915> [Russian]
6. Meretskyi VM. Suchasni aspekty vykladannia klinichnoi farmakolohii. *Medychna osvita*. 2014; 4: 92-4. [Ukrainian]

УДК 615.3/2

МЕСТО КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ В СОВРЕМЕННОЙ МЕДИЦИНЕ**Мерецкий В. Н., Мерецкая И. В.**

Резюме. Статья посвящена роли клинической фармакологии в рациональном назначении лекарственных средств на различных этапах оказания медицинской помощи. Клиническая фармакология – наука, изучающая взаимодействие лекарственных средств с организмом здорового и больного человека, разрабатывает принципы и методы изучения действия фармакологических препаратов в клинических условиях и является научной основой фармакотерапии. Изучение основных вопросов общей и специальной клинической фармакологии на основе современных достижений в области фундаментальной и клинической медицины, взаимодействия лекарственных средств, причинно-следственный анализ возникновения побочных реакций, осуществление финансового мониторинга проводимой фармакотерапии, способствует повышению эффективности и безопасности применения лекарственных средств у пациента.

Ключевые слова: клиническая фармакология, фармакотерапия, лекарственные средства.

UDC 615.3/2

The Place of Clinical Pharmacology in Modern Medicine**Meretskii V., Meretska I.**

Abstract. The article deals with the role of clinical pharmacology in the rational use of medicinal products at various stages of the provision of medical care.

Clinical pharmacology is a science that studies the interaction of drugs with the body of a healthy and sick person, develops the principles and methods of studying the effects of pharmacological drugs in clinical conditions and is the scientific basis of pharmacotherapy. Deepening knowledge of pharmacodynamics and pharmacokinetics of the main groups of drugs, studying indications and contraindications to the use of drugs, compiling scientifically based combinations of drugs, determining the possible influence of genetic factors on the pharmacological response will allow the doctor to provide an individualized approach to choosing drug therapy. Detection of adversary actions, determination of their type and degree of severity, prediction of consequences also require knowledge of clinical pharmacology.

A large number of generic drugs, a significant difference in the cost of drugs with one international name, information materials of dubious quality sometimes mislead doctors when choosing a particular drug. The post of a doctor-clinical pharmacologist is considered to be desirable in order to control the validity, efficiency, safety and economic feasibility of pharmacotherapy, compliance with protocols (standards) of treatment, as well as the organization and conduct of on-the-job training of doctors in clinical pharmacology.

Study of the main questions of general and special clinical pharmacology on the basis of modern achievements in the field of fundamental and clinical medicine, interaction of drugs, causal analysis of the occurrence of adverse reactions, financial monitoring of the carried out pharmacotherapy will increase the efficiency and safety of using drugs by the patients.

Keywords: clinical pharmacology, pharmacotherapy, drugs.

Стаття надійшла 24.02.2018 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs03.03.224

УДК 615.24:591.41/.434]:599.323.4

Пилипенко С. В., Коваль А. А.

ВПЛИВ МУЛЬТИПРОБІОТИКІВ ГРУПИ СИМБІТЕР НА КОНЦЕНТРАЦІЮ ГАСТРИНУ В СИРОВАТЦІ КРОВІ І КІЛЬКІСНИЙ ТА ЯКІСНИЙ СКЛАД МІКРОФЛОРИ ШЛУНКА ТА ТОВСТОЇ КИШКИ ЩУРІВ ЗА УМОВ ТРИВАЛОГО ВВЕДЕННЯ ОМЕПРАЗОЛУ

Полтавський національний педагогічний університет ім. В. Г. Короленка, Україна

pilipenko_s@ukr.net

Встановлено, що після 28 днів введення омепразолу концентрація гастрину в сироватці крові зростала в 3,1 раза ($p < 0,05$). Кількісний і якісний склад мікрофлори шлунка після 28 днів введення омепразолу зазнавав суттєвих змін у 40% піддослідних щурів лактобактерії зовсім не висівались. При цьому більше, ніж у 100 разів ($p < 0,05$) зростала колонізація шлунку умовно-патогенною мікрофлорою та грибами роду *Candida*. На фоні тривалої гіпоацидності шлункового соку шлунок заселився умовно-патогенними бактеріями, а саме *Klebsiella*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis* (з гемолізом), концентрація яких була значною і складала 10^4 - 10^5 КУО/г. В 10 разів ($p < 0,05$) зросла концентрація *Enterobacter*.

Сумісне введення щурам упродовж 28-ми днів омепразолу і мультипробіотиків «Симбітер ацидофільний» та «Апібакт» усувало розвиток дисбактеріозу в шлунку і товстій кишці, що проявлялось у відновленні кількісного і якісного складу мікрофлори, а також зменшувало концентрацію гастрину в сироватці крові на 24,9% ($p < 0,05$) та 43,0% ($p < 0,05$), відповідно, у порівнянні з групою щурів, які отримували один омепразол.

Ключові слова: гіпохлоргідрія, гіпергастринемія, дисбактеріоз, пробіотики.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дослідження проведені в рамках наукової теми Навчально-наукового центру «Інститут біології» Київського національного університету імені Тараса Шевченка як складова частина комплексної теми «Механізми реалізації адап-

таційно-компенсаторних реакцій організму за умов розвитку різних патологій», № держ. реєстрації 0111U004648.

Вступ. Гіпохлоргідрія шлункового соку є найпоширенішою патологією органів травного тракту, наслідком якої є гіпергастринемія, яка є вагомим фактором росту та розвитку пухлин у шлунково-кишковому тракті (ШКТ) [5]. Так, найчастіше карциноїдні пухлини шлунка розвиваються у пацієнтів, у яких хвороби асоційовані з гіпергастринемією. Це такі захворювання як хронічні атрофічні гастрити [11], синдром Золінгера-Елісона з множинною ендокринною неоплазією типу 1 [9], перніціозна анемія, стани після оперативних втручань з приводу ваготомії [12]. Гіпергастринемія є також наслідком тривалого прийому антисекреторних препаратів. Крім того, широке розповсюдження інфікування *Helicobacter pylori* також сприяє зростанню відсотка людей з гіпергастринемією [3].

Іншим, не менш важливим, наслідком тривалого зниження секреції гідрохлоридної кислоти в шлунку є розвиток дисбактеріозу у різних біотопах травного тракту. Відомо, що зменшення кислотності шлункового соку з будь-якої причини може призводити до надмірного бактеріального росту в ротовій порожнині, шлунку, тонкому і товстому кишечнику [8].

Враховуючи вищенаведене, вважаємо, що важливим є пошук засобів які б одночасно впливали на рівень гастрину в сироватці крові знижуючи його, а також відновлювали мікрофлору шлунка і товстої кишки щурів за умов тривалого зниження секреції гідрохлоридної кислоти в шлунку.

Метою даної роботи було дослідити вплив мультипробіотиків групи Симбітер на концентрацію гастрину в сироватці крові і кількісний та якісний склад мікрофлори шлунка та товстої кишки щурів за умов тривалого введення омепразолу.

Об'єкт і методи дослідження. Дослідження проведені на 40 білих нелінійних щурах-самцях з початковою масою тіла 160-180 г, яких утримували в акредитованому віварії Навчально-наукового центру «Інститут біології» Київського національного університету імені Тараса Шевченка згідно зі «Стандартними правилами по упорядкуванню, устаткуванню та утриманню експериментальних біологічних клінік (віваріїв)». Всі експерименти проведені відповідно до Закону України № 3447-IV «Про захист тварин від жорстокого поводження».

Усі тварини були розділені на 4 експериментальні групи. Перша група тварин слугувала контролем. Їм упродовж 28 днів вводили один раз на добу внутрішньоочеревинно (в/о) 0,2 мл та перорально (п/о) 0,5 мл води для ін'єкцій. Тваринам другої групи один раз на добу упродовж 28 днів вводили омепразол та п/о 0,5 мл води для ін'єкцій. Тваринам третьої групи один раз на добу упродовж 28 днів сумісно вводили омепразол та мультипробіотик «Симбітер® ацидофільний» концентрований (Симбітер). Тваринам четвертої групи один раз на добу упродовж 28 днів сумісно вводили омепразол та мультипробіотик «Апібакт®» (Апібакт).

Омепразол (виробництва «Sigma-Aldrich» США) вводили в/о в дозі 14 мг/кг, розчинений в 0,2 мл води для ін'єкцій. Мультипробіотики Симбітер і Апібакт (виробництва НВК «О.Д. Пролісок», Україна) вводили сумісно з омепразолом п/о в дозі 140 мг/кг (1,4*10¹⁰ КУО/кг). Мультипробіотики розчиняли в 0,5 мл води для ін'єкцій.

Гастрин визначали радіоімунологічним методом із використанням аналітичного набору фірми «MP Biomedicals, LLC» (США). Принцип методу полягає у визначенні концентрації циркулюючого сироваткового гастрину за рахунок його зв'язування з радіоактивними (¹²⁵I) антитілами, внаслідок чого реєструється збільшення рівня радіоактивності.

Аналіз видового та кількісного складу мікрофлори слизових оболонок травного тракту проводили шляхом висіву 1 мл з 10-кратного розведення кожного зразку слизової оболонки шлунка та фекальних мас на диференційно-діагностичні середовища: Ендо, Плоскірева, ВСА для виявлення патогенних ентеробактерій, жовтково-сольовий агар, середовище Сабуро для визначення стафілококів та грибів, середовище Ендо і цитрат Симонса для визначення кишкової палички та умовно-патогенних ентеробактерій; 5% кров'яний агар та

середовище Ендо для визначення ентерококів; середовище Блаурока для біфідобактерій та середовище MRS для лактобацил. Проведення аналізу та облік результатів при дослідженні мікробіоценозу здійснювали згідно наказу № 535 МОЗ СРСР від 1985 р. та наказу № 59 МОЗ України від 2003 р. Кількісні показники росту мікробних клітин виражались в десятичних логарифмах колонієутворюючих одиниць на 1 г взятого матеріалу (lg КУО/г).

Для кожної з вибірок перевіряли чи є нормальним розподіл досліджуваного показника, застосовуючи W тест Шапіро-Вілکا. За цим критерієм було визначено, що якщо розподіл даних вибірок не відповідав розподілу Гауса, то для порівняння вибірок використовували непараметричний метод – ранговий критерій груп U-тест Мана-Вітні для порівняння двох незалежних вибірок та тест Вілкоксона – для залежних. У цьому випадку Отримані дані представлені у вигляді Median;(25%...75%) [2].

За нормального розподілу досліджуваного показника значимість різниці показників оцінювали за допомогою t-критерію Стюдента. Розраховували середнє значення (M) і стандартну похибку середнього (m). Статистично значущою вважали різницю при p<0,05 [1].

Результати досліджень та їх обговорення. В результаті проведених досліджень встановлено, що після 28 днів введення омепразолу концентрація гастрину в сироватці крові зростала в 3,1 раза (p<0,05) (рис. 1), що корелює з даними інших авторів про зростання секреції даного гормону як після короткотривалого [4], так і після довготривалого застосування інгібіторів протонної помпи [6, 7, 10].

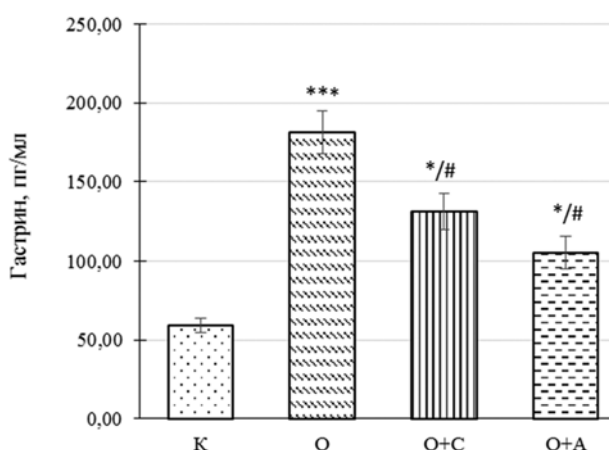


Рис. 1. Концентрація гастрину в сироватці крові щурів

Примітки: К – контрольна група, О – після 28 днів введення омепразолу (14 мг/кг), О+С – після 28 днів сумісного введення омепразолу і мультипробіотика «Симбітер ацидофільний» концентрований (140 мг/кг), О+А – після 28 днів сумісного введення омепразолу та мультипробіотика «Апібакт» (140 мг/кг; * - p<0,05, *** - p<0,001 у порівнянні з контролем; # - p<0,05 у порівнянні з групою щурів, яким вводили один омепразол.

У 3 і 4 групах при одночасному введенні омепразолу та мультипробіотиків відмічено достовірне зменшення концентрації гастрину в сироватці крові порівняно з 2-ю групою щурів, яким вводили один омепразол. В порівнянні з контролем у 3 і 4 групах концентрація гастрину була більшою.

На наступному етапі наших досліджень ми визначали кількісний і якісний склад мікрофлори шлунка і товстої кишки після 28-денного пригнічення секреції НСІ омепразолом та одночасного застосування омепразолу з мультипробіотиками.

Після 28 днів пригнічення секреції НСІ в шлунку щурів якісний і кількісний склад мікрофлори шлунка зазнавав суттєвих змін. Частота висіву лактобактерій значно зменшувалась, а у 40% піддослідних щурів вони зовсім не висівались. Більше, ніж у

1000 разів ($p < 0,001$) зростала колонізація шлунку умовно-патогенною мікромікрофлорою та грибами роду *Candida*. В 10 разів ($p < 0,001$) зросла концентрація *Enterobacter*.

У щурів, яким упродовж 28-ми днів одночасно з омепразолом вводили мультипробіотик «Симбітер», кількісні і якісні показники висіву умовно-патогенної мікрофлори з шлунку практично не відрізнялися від контролю.

Після 28-ми днів сумісного введення омепразолу та мультипробіотика «Апібакт» показник висіву із шлунка лактобактерій складав 10^4 КУО/г, що свідчить про однаковий позитивний вплив двох досліджуваних мультипробіотиків на контамінацію шлунка лактобактеріями в умовах тривалої гіпоацидності шлункового соку (табл. 1).

Таблиця 1 – Кількісні показники мікробіоценозу шлунка щурів після 28 днів введення омепразолу і сумісного введення омепразолу та мультипробіотиків (lg КУО/г, $M \pm m$)

Мікроорганізми	Контроль n=10	Омепразол n=10	Омепразол + Симбітер ацидофільний концентрований n=10	Омепразол + Апібакт n=10
<i>Escherichia coli</i>	3,0±0,01	5,8±0,03*	2,0±0,03***/###	2,0±0,03***/###
<i>Escherichia coli</i> (із зміненими ферментативними властивостями)	2,0±0,05	—	—	—
<i>Escherichia coli</i> (лактозонегативна)	—	4,0±0,01	—	—
<i>Klebsiella</i>	—	4,4±0,03	—	—
<i>Citrobacter</i>	4,2±0,05	4,3±0,05*	1,8±0,04***/###	—
<i>Proteus</i>	—	5,4±0,03	—	—
<i>Enterobacter</i>	3,0±0,02	4,1±0,03***	2,0 ±0,03***/###	—
<i>Staphylococcus aureus</i>	—	4,5±0,02	—	—
<i>Staphylococcus epidermidis</i> (з гемолізом)	—	2,5±0,03	—	—
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	2,7±0,02	4,3±0,03***	2,3±0,02###	—
<i>Enterococcus</i>	2,1±0,02	3,8±0,02**	2,3±0,04###	1,1±0,03*/###
Гриби роду <i>Candida</i>	2,0±0,04	5,1±0,03***	1,5±0,05###	—
<i>Lactobacillus</i>	2,5±0,03	1,3±0,03**	3,7 ±0,01###	4,1±0,01***/###

Примітки: * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$, *** – $p < 0,001$ у порівнянні з контролем; # – $p < 0,05$, ## – $p < 0,01$, ### – $p < 0,001$ у порівнянні з групою тварин, яким вводили один омепразол.

Бактеріологічні дослідження вмісту кишечника щурів з гіпоацидністю шлункового соку, викликану введенням омепразолу, також показали наявність негативних мікроекологічних змін, які полягали у дисбалансі між показниками умовно-патогенної та нормальної мікрофлори.

Зростала концентрація умовно-патогенних мікроорганізмів, але і з'явилися гемолітичні мікроорганізми: *Escherichia coli* (гемолітична) і *Staphylococcus epidermidis* (з гемолізом), концентрація яких була достатньо високою. Поява цих мікроорганізмів свідчить про те, що в кишечник вони попали оральним шляхом, а шлунковий сік втратив свої бактеріцидні властивості.

Не менш позитивний вплив справляли мультипробіотики на мікрофлору товстої кишки за умови їх сумісного введення з омепразолом (табл. 2).

Після 28-ми добового сумісного введення омепразолу і мультипробіотика «Симбітер» не висівались умовно-патогенні бактерії *E. coli* (гемолітична) і *Staphylococcus epidermidis* (з гемолізом). Показники висіву *E. coli* (зі зміненими ферментативними властивостями) були в 10 разів меншими, ніж в контролі ($p < 0,05$). Також в 10 разів меншими ($p < 0,05$), у порівнянні з контролем, були показники висіву *Citrobacter* і *Staphylococcus epidermidis*. Кількісні показники висіву інших ентеробактерій були на рівні контролю. При цьому контамінація товстої

Таблиця 2 – Кількісні показники мікробіоценозу товстої кишки щурів після 28 днів введення омепразолу і сумісного введення омепразолу та мультипробіотиків (lg КУО/г, M±m)

Мікроорганізми	Контроль n=10	Омепразол n=10	Омепразол + Симбітер n=10	Омепразол + Апібакт n=10
<i>Escherichia coli</i>	7,2±0,04	3,7±0,03***	7,9±0,04####	7,4±0,05###
<i>Escherichia coli</i> (зі зміненими ферментативними властивостями)	3,1±0,03	7,0±0,04***	2,2±0,03*/###	1,6±0,04**/###
<i>Escherichia coli</i> (лактозонегативна)	2,2±0,02	8,3±0,04***	2,0±0,02####	1,5±0,05###
<i>Escherichia coli</i> (гемолітична)	–	6,5±0,03	–	–
<i>Klebsiella</i>	5,0±0,04	7,4±0,04**	5,0±0,04#	3,0±0,03*/###
<i>Citrobacter</i>	4,0±0,05	7,2±0,06***	2,8±0,04*/###	3,0±0,04*/###
<i>Proteus</i>	4,0±0,03	6,5±0,03*	4,0±0,02#	3,3±0,03*
<i>Enterobacter</i>	5,1±0,04	6,5±0,03*	4,8±0,03#	4,8±0,02##
<i>Gaphnia</i>	3,0±0,03	7,0±0,04***	3,4±0,02####	3,2±0,04####
<i>Edwardsiella</i>	3,2±0,02	7,3±0,02*	3,0±0,03####	2,9±0,03###
<i>Morganella</i>	3,6±0,02	7,4±0,03*	4,0±0,02####	3,6±0,01###
<i>Staphylococcus aureus</i>	2,4±0,04	5,6±0,04*	2,1±0,04#	–
<i>Staphylococcus epidermidis</i> (з гемолізом)	–	5,2±0,04	–	–
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	5,0±0,01	5,2±0,05	4,1±0,02*	4,0±0,03*
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	4,6±0,03	4,8±0,02	4,4±0,01	4,3±0,04
<i>Enterococcus</i>	6,8±0,05	3,3±0,04*	6,3±0,02####	6,3±0,03###
Гриби роду <i>Candida</i>	3,5±0,04	6,0±0,02*	3,5±0,04####	2,5±0,03###
<i>Bifidobacterium</i>	9,1±0,02	4,5±0,04***	9,5±0,04####	9,6±0,05###
<i>Lactobacillus</i>	7,5±0,02	4,7±0,04***	7,8±0,03####	7,9±0,04####

Примітка: * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$, *** – $p < 0,001$ у порівнянні з контролем; # – $p < 0,05$, ## – $p < 0,01$, ### – $p < 0,001$ у порівнянні з групою тварин, яким вводили один омепразол.

кишки лактобактеріями і біфідобактеріями зростала до 10^8 КУО/г та 10^9 КУО/г, відповідно.

Після 28-ми добового сумісного введення омепразолу і мультипробіотика «Апібакт» не висівались не тільки *E. coli* (гемолітична) і *Staphylococcus epidermidis* (з гемолізом), як у випадку сумісного введення омепразолу і мультипробіотика «Симбітер», але і *Staphylococcus aureus*. У порівнянні з контролем, показники висіву *E. coli* (зі зміненими ферментативними властивостями) ентеробактерій родів *Proteus*, *Klebsiella*, *Citrobacter*, *Enterobacter*, *Staphylococcus epidermidis*, грибів роду *Candida* були статистично достовірно меншими. Контамінація товстої кишки лактобактеріями і біфідобактеріями була приблизно такою ж, як за умов сумісного введення омепразолу і мультипробіотика

«Симбітер», і складала 10^8 КУО/г і 10^9 КУО/г, відповідно.

Висновки. Сумісне введення щурам упродовж 28-ми днів омепразолу і мультипробіотиків «Симбітер ацидофільний» концентрований і «Апібакт» усувало розвиток дисбактеріозу в шлунку і товстій кишці, що проявлялось у відновленні кількісного і якісного складу мікрофлори, а також зменшувало концентрацію гастрину в сироватці крові на 24,9% ($p < 0,05$) та 43,0% ($p < 0,05$), відповідно, у порівнянні з групою щурів, які отримували один омепразол.

Перспективою подальших досліджень у цьому напрямку є дослідження кількісного і якісного складу мікрофлори в шлунку і товстій кишці за умов тривалої шлункової гіпохлоргідрії та корекції цього стану іншими мультипробіотичними препаратами.

References

- Brandt Z. *Statysticheskiye metody analiza nablyudeniy*. M: Myr, 1975. 312 s. [Russian]
- Glants G. *Medyko-biologicheskaya statistyka*. M: Praktyka, 1999. 459 s. [Russian]
- Stepanov YuM, Latfulina AV. Patogenetychne obgruntuvannya antyoksydantnoyi terapiyi khronichnogo khelikobakter-nogo gastrytu. *Medychni perspektyvy*. 2004; IX (4): 47-50. [Ukrainian]
- Brunner GH, Lamberts R, Creutzfeldt W. Efficacy and safety of omeprazole in the long-term treatment of peptic ulcer and reflux oesophagitis resistant to ranitidine. *Digestion*. 1990; 4 (Suppl 1): 64-8. PMID: 2093018. DOI: 10.1159/000200520
- Burkitt MD, Varro A, Pritchard DM. Importance of gastrin in pathogenesis and treatment of gastric tumors. *World J Gastroenterol*. 2009; 15 (1): 1-16. PMID: 19115463. PMCID: PMC2653300

6. Buttkie TM, Sandstrom PA. Redox Regulation of Programmed Cell Death in Lymphocytes. *Free Radical Research*. 1995; 22 (5): 389-97. <https://doi.org/10.3109/10715769509147548>
7. Crum-Cianflone NF. Salmonellosis and the GI Tract: More than Just Peanut Butter. *Curr Gastroenterol Rep*. 2008; 10 (4): 424-31. PMID: 18627657. PMCID: PMC2753534
8. Friis-Hansen L. Achlorhydria is associated with gastric microbial overgrowth and development of cancer: lessons learned from the gastrin knockout mouse. *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation*. 2006; 66: 607-22. <https://doi.org/10.1080/00365510600873894>
9. Hirschowitz BI. Zollinger-Ellison syndrome: pathogenesis, diagnosis and management. *Am J Gastroenterol*. 1997; 92 (3): 44-8. PMID: 9127626
10. Obszynska JA, Atherfold PA, Nanji M, Glancy D, Santander S, Graham TA, Otto WR, et al. Long-term proton pump induced hypergastrinaemia does induce lineage-specific restitution but not clonal expansion in benign Barrett's oesophagus in vivo. *Gut*. 2010; 59: 156-63. PMID: 19651631. DOI: 10.1136/gut.2009.186775
11. Sipponen P, Harkonen M, Alanko A, Suovaniemi O. Diagnosis of atrophic gastritis from a serum sample. *Clin Lab*. 2002; 48: 505-15. PMID: 12389711
12. Watson SA, Morris TM, McWilliams DF, Harris J, Evans S, Smith A, Clarke PA. Potential role of endocrine gastrin in the colonic adenoma carcinoma sequence. *Br J Cancer*. 2002; 87 (5): 567-73. PMCID: PMC2376163. doi: 10.1038/sj.bjc.6600509

УДК 615.24:591.41/.434]:599.323.4

ВЛИЯНИЕ МУЛЬТИПРОБИОТИКОВ ГРУППЫ СИМБИТЕР НА КОНЦЕНТРАЦИЮ ГАСТРИНА В СЫВОРОТКЕ КРОВИ, А ТАКЖЕ КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ И КАЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ МИКРОФЛОРЫ ЖЕЛУДКА И ТОЛСТОЙ КИШКИ КРЫС В УСЛОВИЯХ ДЛИТЕЛЬНОГО ВВЕДЕНИЯ ОМЕПРАЗОЛА

Пилипенко С. В., Коваль А. А.

Резюме. Установлено, что после 28 дней введения омепразола концентрация гастрина в сыворотке крови возрасла в 3,1 раза ($p < 0,05$). Количественный и качественный состав микрофлоры желудка после 28 дней введения омепразола был существенно изменен у 40% подопытных крыс лактобактерии совсем не высевались. При этом более чем в 100 раз ($p < 0,05$) возрастала колонизация желудка условно-патогенной микрофлорой и грибами рода *Candida*. На фоне длительной гипоацидности желудочного сока желудок заселялся условно-патогенными бактериями, а именно *Klebsiella*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis* (с гемолизом), концентрация которых была значительной и составляла 10^4 - 10^5 КОЕ/г. В 10 раз ($p < 0,05$) возрастала концентрация *Enterobacter*.

Совместное введение крысам на протяжении 28-ми дней омепразола и мультипробиотиков «Симбистер ацидофильный» концентрированный и «Апибакт» прекращало развитие дисбактериоза в желудке и толстой кишке, что проявлялось в восстановлении количественного и качественного состава микрофлоры, а также уменьшало концентрацию гастрина в сыворотке крови на 24,9% ($p < 0,05$) и 43,0% ($p < 0,05$) соответственно, по сравнению с группой крыс, которые получали один омепразол.

Ключевые слова: гипохлоргидрия, гипергастринемия, дисбактериоз, пробиотики.

UDC 615.24:591.41/.434]:599.323.4

The Influence of Symbiter Multiprobiotics Group on the Gastrin Concentration in Blood Serum and the Microflora Quantitative and Qualitative Composition of the Rats Stomach and Colon under Prolonged Omeprazole Administration

Pylypenko S., Koval' A.

Abstract. Hypochlorhydria of gastric juice is the most common pathology of the digestive tract organs, which results in hypergastrinemia. The latter is a significant factor in the growth and development of tumors in the gastrointestinal tract.

The purpose of the article was to investigate the influence of Symbiter's multiprobiotics on the gastrin concentration in serum and the microflora quantitative and qualitative composition of the rats' stomach and colon under prolonged omeprazole administration.

Material and methods. All animals were divided into 4 experimental groups. The first group of animals served as control. During 28 days they were administered one time a day intraperitoneally (in/o) 0,2 ml and perorally (p/o) 0,5 ml of water for injections. The animals of the second group were injected omeprazole and p/o 0,5 ml of water for injections once every twenty-four hours during 28 days. The third group animals were administered omeprazole and the multiprobiotic of "Symbiter® acidophilic" concentrated (Symbiter) once every twenty-four hours during 28 days. The fourth group animals were given omeprazole and multiprobiotic of "Apibact®" (Apibact) once every twenty-four hours during 28 days.

Results and discussion. It was set that after 28 days of omeprazole administration, the gastrin concentration in blood serum grew by 3,1 times ($p < 0,05$), that correlates with data other authors about the increase of this hormone secretion after short-time and long-term application of inhibitors of proton pump.

The microflora quantitative and quality composition of stomach after 28 days of omeprazole application there were substantial changes. In the control group of rats lactobacillus (10^2 CFU/g), fungus of sort of *Candida* (10^2 CFU/g), *Enterococcus* (10^2 CFU/g), *Escherichia coli* (10^3 CFU/g) were sowed from the stomach more often. After 28 days of omeprazole administration in 40% of experimental rats lacto bacteria were not quite sown. Thus, more than in 100 times ($p < 0,05$) colonization of stomach grew by a conditionally-pathogenic microflora and fungus of sort of *Candida*. On the background of long hypoacidity of the gastric juice, the stomach was inhabited by opportunistic bacteria such as *Klebsiella*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis* (from hemolysis), whose concentration was significant and was 104-105 CFU/g. The concentration of *Enterobacter* increased 10 times ($p < 0,05$). Thus, blockade of the proton pump eliminated the effect of bactericidal factor – hydrochloric acid bacteria and created an optimal pH for growth and reproduction of pathogenic microflora and significantly reduced gastric mucosal resistance to colonization by microorganisms.

Bacterial gut content study of rats with long hypoacidity of the gastric juice also showed the presence of negative microecological changes that were to imbalance between indicators of pathogenic and normal microflora. The data allowed to conclude that the stomach *Klebsiella*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis* (from hemolysis) fall migration through intestines upward path.

Conclusions. The coadministration of omeprazole and multiprobitics "Symbiter acidophilus" concentrated and "Apibact" in the rat during the 28 days eliminated the development of dysbiosis in the stomach and colon, which manifested itself in restoring the quantitative and quality composition of the microflora, and also reduced the gastrin concentration in blood serum by 24.9% ($p < 0,05$) and 43.0% ($p < 0,05$), respectively, as compared to the group of rats receiving only omeprazole.

Prospects for further research in this direction is to study the microflora quantitative and quality composition in the stomach and large intestine under conditions of prolonged gastric hypochloridrium, as well as the correction of this condition with other multiprobitic drugs.

Keywords: hypochlorhydria, hiperhastynemy, dysbiosis, probiotics.

Стаття надійшла 28.02.2018 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs03.03.230

УДК 611.651.018.085:57.086.13:547.569.2

Трутаева И. А., Киروشка В. В., Гурина Т. М.,
Бондаренко Т. П., Филиппов А. А.

СОХРАННОСТЬ ОВАРИАЛЬНОЙ ТКАНИ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ РЕЖИМАХ КРИОКОНСЕРВИРОВАНИЯ ПОД ЗАЩИТОЙ ДМСО

Институт проблем криобиологии и криомедицины НАН Украины, Харьков, Украина

irinatoleubekova@gmail.com

В данной работе был проведен сравнительный морфологический и биохимический анализ сохранности овариальной ткани при криоконсервировании под защитой ДМСО в зависимости от концентрации криопротектора и режима охлаждения.

Установлено снижение количества нормальных фолликулов на 20-30% на этапе инкубации после замораживания под защитой 3,0 М ДМСО (режим замораживания без инициации кристаллообразования), что обусловлено наличием латентных повреждений в структуре овариальной ткани в виду токсического действия данного криопротектора. При использовании 1,5 М ДМСО независимо от режима замораживания (с и без инициации кристаллообразования) таковые повреждения отсутствовали, как после удаления криопротектора, так и последующей инкубации ткани. Это связано с равномерным проникновением ДМСО при 22°C по всему объему ткани, которое уменьшало действие механического фактора в процессе кристаллизации. Полученные результаты свидетельствуют о том, что конечная концентрация ДМСО определяет степень повреждения структуры овариальной ткани в зависимости от режима замораживания-оттаивания. Следовательно, при криоконсервировании овариальной ткани необходимо осуществлять подбор режима охлаждения в зависимости от типа и конечной концентрации криопротектора.

Ключевые слова: криоконсервирование, овариальная ткань, ДМСО, нормальные фолликулы, ТБК- активные продукты.

Связь работы с научными программами, планами, темами. Данная работа выполнялась в рамках государственных бюджетных тем ИПКиК НАН Украины «Свойства криоконсервированных первичных культур клеток эндокринных желез неонатальных животных *in vitro* и *in vivo* при трансплантации», шифр 2.2.6.104, № гос. регистрации 0116U003494.

Введение. Криоконсервирование биологических объектов представляет собой многоэтапный процесс, который включает первоначальную экс-

позицию клеток и тканей в растворах, содержащих криопротектор (КП), охлаждение до отрицательных температур, хранение, отогрев, и, наконец, удаление криопротектора. Сложность криоконсервирования овариальной ткани связана с наличием плотных межклеточных контактов в структуре ткани, что приводит к неравномерной динамике проникновения КП, аккумуляции жидкости в межклеточном пространстве, объемным изменениям соматических клеток и ооцита [15]. Для фрагментов овариальной ткани подбор композиционного состава среды инкубации, типа и конечной концентрации КП осуществляется эмпирически на основании экспериментальных данных, полученных для ооцитов и эмбрионов [8].

В работах [3, 14] показано, что при использовании существующих протоколов криоконсервирования сохраняется целостность примордиальных фолликулов, тогда как строма овариальной ткани значительно повреждается кристаллами льда [1]. Предполагается, что уменьшение повреждающего действия механического фактора может быть достигнуто за счет комплексного подхода: оптимизации концентрации и типа криопротектора [3, 14] в сочетании с эффективным режимом замораживания.

Цель работы. Исследовать сохранность фолликулов и динамику накопления ТБК-активных продуктов во фрагментах овариальной ткани после криоконсервирования в зависимости от конечной концентрации ДМСО а также используемого режима замораживания.

Материалы и методы исследования. Эксперименты проводили в соответствии с Законом Украины «О защите животных от жестокого обращения» (№3447-IV от 21.02.2006 г.) и согласованными с положениями «европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей» (Страсбург, 1986). Объектом исследования служили фрагменты (0,5-1мм³) овариальной ткани крыс линии Вистар, которые содержались в стандартных условиях вивария ИПКиК НАН Украины.

Насыщение фрагментов овариальной ткани проводили в среде DMEM («Sigma», США), содержащей 200мМ сахарозы (534мОсмоль/л), pH = 7,4.

В качестве криопротектора использовали ДМСО. Добавление криопротектора осуществляли поэтапно при 1,5 М (0 М → 1,5 М); при 3,0 М – в два этапа (0 М → 1,5 М → 3,0 М КП), T=22°C. Время экспозиции образца в растворе криопротектора на каждом этапе насыщения составляло 30мин.

В качестве контейнеров для замораживания использовали криоаппулы объемом 2мл («Nunc», США). Общий объем замораживаемого образца составлял 1,5 мл. Замораживание образцов овариальной ткани осуществляли в программном замораживателе («Cryoson», Германия). Режимы охлаждения задавали по температуре охлаждающего потока в камере программного замораживателя.

Замораживание образцов овариальной ткани проводили по двум режимам, отличающихся наличием или отсутствием процедуры температурной инициации кристаллообразования [5].

Режим 1: охлаждение с постоянной скоростью 1 град/мин до температуры начала процедуры инициации кристаллообразования (ИК), температурная ИК, и охлаждение с постоянной скоростью 1 град/мин до -40 °C и последующее погружение в жидкий азот.

Режим 2: охлаждение с постоянной скоростью 1 град/мин до -40 °C и последующее погружение в жидкий азот.

Образцы, отогревали на открытом воздухе, и далее на водяной бане при 37 °C до появления жидкой фазы (1,5мин).

Удаление КП осуществлялось при помощи отмывочного раствора на основе маннитола [7].

Для морфологических исследований готовили полутонкие срезы по стандартной методике [12]. Количество нормальных и дегенеративных фолликулов (дегенеративный тип 1 (ДТ 1) – обратимые

изменения и дегенеративный тип 2 (ДТ 2) – необратимые изменения) выражали в процентах по отношению к общему числу фолликулов в образце. Деструктивные изменения фолликулов были оценены согласно классификации [10]. Гистологические исследования осуществляли с помощью микроскопа со встроенной камерой «AxioObserver Z1» («Carl Zeiss», Германия) с объективом «Plan-Fluor» x20 и x40.

Интенсивность перекисного окисления липидов (ПОЛ) в гомогенате криоконсервированной ткани измеряли сразу после отмывания и через 3 и 24 часа инкубации в среде DMEM («Sigma») в CO₂ инкубаторе при 37°C. Результаты выражали в виде мкмоль на грамм ткани [6, 13].

Результаты исследования и их обсуждение.

Анализ уровня повреждения фолликулов после удаления криопротектора и последующей инкубации представлен в **рис. 1**. Видно, что во всех экспериментальных точках при удалении криопротектора количество дегенеративных фолликулов типа 2 составляло 15-20%.

Последующая инкубация при 37°C позволила выявить наличие латентных повреждений и проанализировать динамику изменения соотношения нормальных и дегенеративных фолликулов. Как видно из данных (**рис. 1**) на этом этапе, количество нормальных фолликулов уменьшалось на 20-30% при использовании 3,0 М ДМСО и режима 2. При этом возрастал процент дегенеративных фолликулов типа 1, тогда как процент дегенеративных фолликулов типа 2 оставался неизменным.

Другим ключевым биохимическим показателем, характеризующим уровень повреждения фрагментов криоконсервированной овариальной ткани, является интенсивность процессов ПОЛ. Анализ накопления ТБК-активных продуктов после удаления криопротектора и инкубации (**рис. 2**), показал отсутствие достоверного повышения их

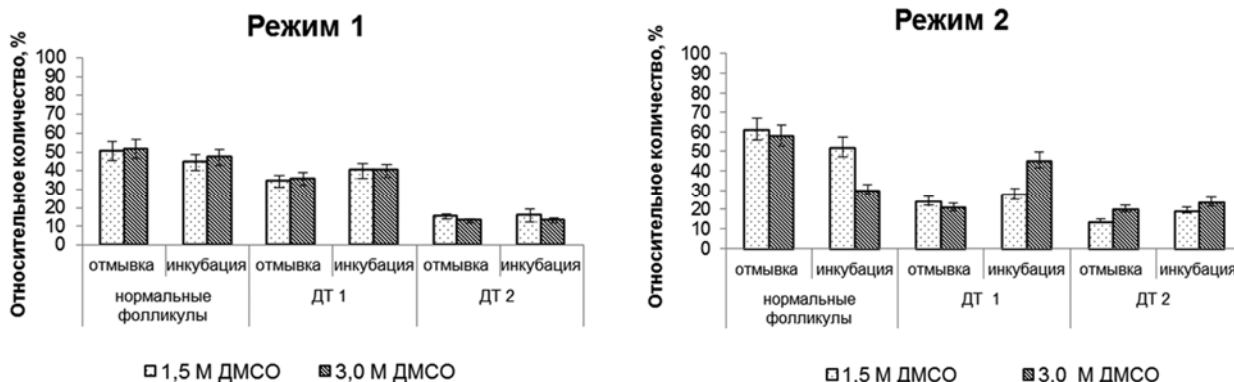


Рис. 1. Относительное количество фолликулов (%) во фрагментах криоконсервированной овариальной ткани после отмывания КП и инкубации (режим1–с ИК, режим 2 – безИК)

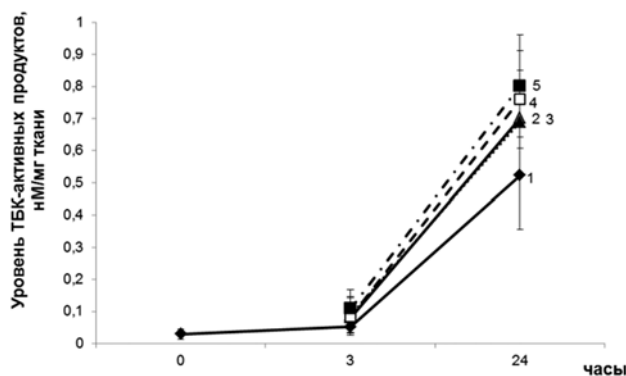


Рис. 2. Урівень ТБК-активних продуктів після видалення ДМСО та інкубації, де контроль (1); 1,5М ДМСО режим 1 (2), режим 2 (3); 3,0 М ДМСО режим 1 (4), режим 2 (5)

концентрації відносно контрольних значень. Концентрація ТБК-активних продуктів зростала відносно часу інкубації, як в свіжовиділених фрагментах ткани, так і після криоконсервування. Відповідно, описані вище кількісні показники утворення дегенеративних фолликулів після видалення криопротектора та при наступній інкубації не являлись критичними для роботи про- та антиоксидантних систем кліток в досліджуваних фрагментах ткани.

Аналізуючи, представлені вище експериментальні дані слід вказати на те, що збереження структури овариальної тканини являється відображенням процесу криоповредження кліток при заморожуванні-отопі в залежності від типу, кінцевої концентрації ДМСО та режиму заморожування.

Так, необхідно звернути увагу на те, що достовірне зменшення кількості нормальних фолликулів (**рис. 1**) на етапі інкубації свідчувало про наявність латентних пошкоджень в структурі овариальної тканини при заморожуванні під захистом 3,0 М ДМСО (режим 2). При використанні 1,5М ДМСО незалежно від режиму заморожування такі пошкодження відсутні. В цих випадках був відмічений високий рівень збереження фолликулів (**рис. 1**) після видалення криопротектора та наступної інкубації ткани. Ці результати свідчать про те, що кінцева концентрація ДМСО визначає ступінь пошкодження структури овариальної тканини в залежності від режиму заморожування-отопі. В роботі [9] показано, що при криоконсервуванні

овариальної тканини під захистом 1,5М розчинів таких проникаючих криопротекторів, як ЕГ, ДМСО, 1,2-ПД, гліцерин, збереженість фолликулів становила 84%, 74%, 44% та 10%, відповідно. Авторами роботи встановлено, що ступінь пошкодження фрагмента тканини пов'язана зі швидкістю проникнення криопротектора в глибину зразка. Так, було показано методом ^1H -ЯМР спектроскопії, що при $+37^\circ\text{C}$ впродовж 30 хвилин розподіл 1,5М розчину криопротектора в досліджуваній об'ємній частині становить 81% та 99,97% для ДМСО та 1,2-ПД, відповідно. Зниження температури інкубації до 4°C призводило до достовірної різниці проникнення цих криопротекторів в глибину фрагмента. Насичення тканини 1,5М концентраціями ДМСО та 1,2-ПД становило 79 та 74%, відповідно.

Відповідно, можна передбачити, що в наших експериментах висока збереженість фолликулів при криоконсервуванні в присутності 1,5 М концентрації ДМСО незалежно від використовуваного режиму заморожування обумовлена рівномірним його проникненням по всьому об'єму тканини, що дозволило значно знизити вплив механічного фактора в процесі кристалізації.

Відомо [4, 11], що проникаючі криопротектори в високих концентраціях (більше 2,0 М) в умовах кристалізації рідкої фази обмежують концентрування внекліткових солей, і, відповідно, знижують їх осмотичне дію, що сприяє збереженню бар'єрних функцій мембран. При цьому власна молярна концентрація криопротектора в момент його стекловання може досягати 7,5М. Відповідно, можна передбачити, що при 3,0 М концентрації ДМСО та заморожуванні тканини згідно режиму 2 пошкодження значної частини кліток (**рис. 1**) було викликане токсичним впливом цього криопротектора.

Висновки. Для підвищення ефективності криоконсервування овариальної тканини необхідно виконувати вибір режиму охолодження в залежності від типу та кінцевої концентрації КП.

Перспективи подальших досліджень. В наступній серії експериментів передбачається вивчити гормональну функцію криоконсервованих фрагментів овариальної тканини після трансплантації овариоектомірованим тваринам.

References

1. Amorim CA, Dolmans MM, David A, Jaeger J, Vanacker J, Camboni A, Donnez J, Van Langendonck A. Vitrification and xenografting of human ovarian tissue. *Fertil Steril*. 2012; 98: 1291–8. PMID: 22883570. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2012.07.1109

2. Demirci B, Lornage J, Salle B, Franck M, Frappart L, Guerin F. Follicular viability and morphology of sheep ovaries after exposure to cryoprotectant and cryopreservation with different freezing protocols. *Fertil Steril*. 2001; 75: 754–62. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0015-0282\(00\)01787-8](https://doi.org/10.1016/S0015-0282(00)01787-8)
3. Fabbri R, Pasquinelli G, Keane D, Magnani V, Paradisi R, Venturoli S. Optimization of protocols for human ovarian tissue cryopreservation with sucrose, 1,2-propanediol and human serum. *Reproductive BioMedicine Online*. 2010; 21: 819–28. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2010.07.008>
4. Gosden RG, Yin H, Bodine RJ, Morris GJ. Character, distribution and biological implications of ice crystallization in cryopreserved rabbit ovarian tissue revealed by cryo-scanning electron microscopy. *Human Reproduction*. 2010; 25 (2): 470–8. PMID: 19933523. DOI: 10.1093/humrep/dep395
5. Gurina TM, Vysekantsev IP, Babinets OM. Standartisation of cryopreservation process of SACCHAROMYCES BOULARDII yeasts for usage in collection and banks of industrial microorganism strains. *Microbiologichny zhurnal*. 2013; 75: 33–9. [Ukrainian]
6. Kiroshka VV, Bozhkova YuO, Trutaieva IA, Gawas AA. Endokrynnna funktsiia transplantativ ovarialnoi tkanyny v zalezhnosti vid intensyvnosti protsesiv perekysnoho okyslennia lipidiv pry ishemii. *Fiziologichnyj Zhurnal*. 2017; 63 (2): 46–55. [Ukrainian] <https://doi.org/10.15407/fz63.02.046>
7. Kiroshka V, Trutaieva I, Bondarenko T. Efficiency of mannitol-supplemented medium during adding / removing ovarian tissue with penetrating cryoprotective agents. *Cell & Tissue Banking*. 2018 Mar;19 (1):123-32. PMID: 28365880. DOI: 10.1007/s10561-017-9623-8
8. Leibo SP. Cryopreservation of oocytes and embryos: optimization by theoretical versus empirical analysis. *Theriogenology*. 2008; 69: 37–47. PMID: 18023472. DOI: 10.1016/j.theriogenology.2007.10.006
9. Newton H, Fisher J, Arnold JRP, Pegg DEP, Faddy MJ, Gosden RG. Permeation of human ovarian tissue with cryoprotective agents in preparation for cryopreservation. *Hum Reprod*. 1998; 13: 376–80. PMID: 9557842. <https://doi.org/10.1093/humrep/13.2.376>
10. Rodrigues AP, Amorim CA, Costa SH, Matos MH, Santos RR, Lucci CM, Bão SN, Ohashi OM, Figueiredo JR. Cryopreservation of caprine ovarian tissue using dimethylsulphoxide and propanediol. *Animal Reproduction Science*. 2004; 84: 211–27. PMID: 15302399. <https://doi.org/10.1016/j.anireprosci.2003.12.003>
11. Shaw JM, Oranratnachai A, Trounson AO. Fundamental cryobiology of mammalian oocytes and ovarian tissue. *Theriogenology*. 2000; 53 (1): 59–72. PMID: 10735062. [https://doi.org/10.1016/S0093-691X\(99\)00240-X](https://doi.org/10.1016/S0093-691X(99)00240-X)
12. Uikli B. *Jelektronnaja mikroskopija dlja nachinajushhih*. M: Mir; 1975. 324 s. [Russian]
13. Vladimirov YA, Archakov AI. *Lipid peroxidation in biological membranes*. Moscow: Nauka, 1972. 252 p. [Russian]
14. Wang LH, Mullen SF, Li Y, Zhong JQ, Crister JK, Chen ZJ. Morphological and apoptotic comparison of primordial and primary follicles in cryopreserved human ovarian tissue. *Reproduction in Domestic Animals*. 2009; 44: 879–83. PMID: 18992105. <https://doi.org/10.1111/j.1439-0531.2008.01104.x>
15. Woods EJ, Benson JD, Agca Y, Critser JK. Fundamental cryobiology of reproductive cells and tissues. *Cryobiology*. 2004; 48: 146–56. PMID: 15094091. DOI: 10.1016/j.cryobiol.2004.03.002

УДК 611.651.018.085:57.086.13:547.569.2

ЗБЕРЕЖЕНІСТЬ ОВАРІАЛЬНОЇ ТКАНИНИ ПІСЛЯ РІЗНИХ РЕЖИМІВ КРІОКОНСЕРВУВАННЯ ПІД ЗАХИСТОМ ДМСО

**Трутаєва І. А., Кірошка В. В., Гуріна Т. М.,
Бондаренко Т. П., Філіппов А. А.**

Резюме. У даній роботі було проведено порівняльний морфологічний і біохімічний аналіз збереження оваріальної тканини після кріоконсервування під захистом ДМСО залежно від концентрації кріопротектора і режиму заморожування.

Встановлено зниження кількості нормальних фолікулів на 20-30% на етапі інкубації після заморожування під захистом 3,0 М ДМСО (режим заморожування без ініціації кристалоутворення), що обумовлено наявністю латентних пошкоджень в структурі оваріальної тканини за рахунок токсичної дії даного кріопротектора. При використанні 1,5 М ДМСО незалежно від режиму заморожування (з і без ініціації кристаллоутворення) такі пошкодження були відсутні, як після видалення кріопротектора, так і подальшої інкубації тканини. Це пов'язано з рівномірним проникненням ДМСО при 22 °С по всьому об'єму тканини, яке зменшувало дію механічного фактору ушкодження клітин в процесі кристалізації. Отримані результати свідчать про те, що кінцева концентрація ДМСО визначає ступінь пошкодження структури оваріальної тканини залежно від режиму заморожування-відігріву. Отже, при кріоконсервуванні оваріальної тканини необхідно здійснювати підбір режиму заморожування залежно від типу і кінцевої концентрації кріопротектора.

Ключові слова: кріоконсервування, оваріальна тканина, ДМСО, нормальні фолікули, ТБК-активні продукти.

UDC 611.651.018.085:57.086.13:547.569.2

Ovarian Tissue Preservation after Various Cryopreservation Modes with the Help of DMSO

Trutaieva I. A., Kiroshka V. V., Gurina T. M., Bondarenko T. P., Filippov A. A.

Abstract. *The purpose of the study* was to investigate the follicular integrity and dynamics of thiobarbituric acid reactive substances (TBARS) accumulation in ovarian tissue fragments after cryopreservation depending on the final concentration of DMSO as well as the freezing mode.

Material and methods. The research objects were the fragments of ovarian tissue. As cryoprotective agent (CPA) there was used dimethylsulfoxide (DMSO) in the concentrations of 1.5 M and 3.0 M in DMEM supplemented with 200 mM sucrose. The saturation was carried out step by step: 1.5 M (0 M → 1.5 M); 3.0 M in two stages (0 M → 1.5 M → 3.0 M). The tissue was incubated in CPA solution at 22°C for 30 min in each stage.

Freezing was carried out in two modes. Mode 1: cooling at a rate of 1 deg / min to the start temperature of the initiation of crystal formation (IC), IC, further cooling at a rate of 1 deg / min to -40 °C and immersion into liquid nitrogen. Mode 2: cooling at a rate of 1 deg / min to -40 °C and subsequent immersion into liquid nitrogen. Samples were thawed in a water bath at 37 °C until the liquid phase appeared. The CPA was removed stepwise replacing the cryopreservation medium to DMEM solution containing mannitol.

The number of normal and degenerative follicles was expressed as a percentage of the total number of follicles in the sample.

The intensity of lipid peroxidation in the homogenate of cryopreserved tissue was assessed immediately after washing and after 3 and 24 hours of incubation in a DMEM medium in a CO₂ incubator at 37 °C.

Results and discussion. We noticed a decrease in the number of normal follicles by 20-30% at the stage of incubation after freezing under protection of 3.0 M DMSO (mode 2). This happened due to the presence of latent damage in the structure of ovarian tissue because of the toxic effect of this CPA. When 1.5 M DMSO was used, regardless of the freezing mode, such damage was absent, both after removal of the CPA and subsequent incubation of the tissue. It can be explained by uniform penetration of DMSO at 22°C throughout the tissue volume, which significantly reduces the effect of the mechanical factor of cell damage during crystallization.

Conclusions. The obtained results indicate that the final concentration of DMSO determines the degree of damage to the ovarian tissue structure, depending on the freezing mode. It is necessary to select the cooling mode depending on the type and the final concentration of CPA while conducting cryopreservation of ovarian tissue.

Key words: cryopreservation, ovarian tissue, DMSO, normal follicles, TBARS.

Стаття надійшла 28.02.2018 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs03.03.235

УДК [612:378.01/.3-057.87](477.44):796.015.57

Фурман Ю. М., Зуграва М. О., Брезденюк О. Ю., Сулима А. С., Нестерова С. Ю.

АДАПТАЦІЯ СТУДЕНТІВ ПОДІЛЬСЬКОГО РЕГІОНУ 17-21 РОКУ ДО ФІЗИЧНОЇ РОБОТИ В АЕРОБНОМУ Й АНАЕРОБНОМУ РЕЖИМАХ ЕНЕРГОЗАБЕЗПЕЧЕННЯ

Вінницький державний педагогічний університет імені Михайла Коцюбинського,
Вінниця, Україна

mzugrava@gmail.com

Враховуючи, що адаптивні можливості людини обумовлені рівнем аеробної й анаеробної продуктивності організму, мета дослідження полягала у здатності студентів 17-21 року Подільського регіону адаптуватися до фізичної роботи в аеробному й анаеробному режимах енергозабезпечення.

У дослідженні брали участь 663 дівчини та 672 юнаки, які навчаються у закладах вищої освіти міста Вінниці та проживають у межах Подільського регіону. Аеробну та анаеробну продуктивність організму студентів визначали з використанням методу велоергометрії шляхом дослідження максимального споживання кисню (VO_{2max}), порогу анаеробного обміну, потужності анаеробних алактатних ($ВАНТ_{10}$), потужності анаеробних лактатних ($ВАНТ_{30}$) та ємності анаеробних лактатних (максимальна кількість зовнішньої механічної роботи за 1 хв) процесів енергозабезпечення організму.

Середні значення абсолютного та відносного показників VO_{2max} виявилися вищими у студентів чоловічої статі. Незважаючи на це, за критеріями Пярната Я. П. рівень аеробної продуктивності у дівчат відповідає «відмінному», а у юнаків - «посередньому». Середні значення VO_{2max} відн дівчат за Апанасенком Г. Л. перевищує «безпечний рівень здоров'я», а у юнаків знаходиться на межі «безпечного рівня здоров'я». Абсолютний та відносний показники порогу анаеробного обміну у юнаків виявилися вищими ніж у дівчат. Середні значення абсолютних та відносних показників анаеробної продуктивності в юнаків значно перевищують значення показників дівчат. Встановлено статеві відмінності адаптації до роботи в аеробному й анаеробному режимах енергозабезпечення в умовах різної метеоситуації, які виявилися кращими у дівчат порівняно з юнаками.

Ключові слова: аеробна продуктивність, анаеробна продуктивність, студенти, метеоситуація.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дана робота виконана відповід-

но до плану науково-дослідної роботи кафедри медико-біологічних основ фізичного виховання і фізичної реабілітації Вінницького державного педагогічного університету імені Михайла Коцюбинського за темою «Вплив способу життя на адаптаційні можливості організму осіб, що проживають у Подільському регіоні», № державної реєстрації 0118U003260.

Вступ. Інтенсифікація навчального процесу у закладах вищої освіти вимагає мобілізації духовних і фізичних сил студентів. Ефективність такої мобілізації позначається не лише на якості засвоєння навчального матеріалу, але й на фізичному здоров'ї, яке слід розглядати як міру адаптації до різних чинників, включаючи природно-кліматичні, соціальні, побутові, психологічні та інші [1, 8, 10, 13, 16]. Показником адаптивних можливостей людини може служити здатність адаптуватися до фізичної роботи різного спрямування, зокрема до фізичних навантажень в аеробному й анаеробному режимах енергозабезпечення [13, 16, 18].

Адаптивні можливості зумовлені енергопотенціалом організму [1]. Причому, чим більша потужність і ємність енергопотенціалу у вигляді макроергічних сполук (АТФ, КрФ, ГТФ, неорганічний пірофосфат), а також ефективність його використання, тим вищий рівень здоров'я індивіда [18]. У загальній сумі енергопотенціалу аеробне енергоутворення значно переважає анаеробне. Тому саме величина аеробного енергопотенціалу організму є інформативним показником соматичного здоров'я [1, 12, 15, 17]. Фурман Ю. М. та Драчук С. П. [14] вказують на тісний взаємозв'язок між аеробною та анаеробною продуктивністю організму. Причому при наявності такого зв'язку факторним показником виступає анаеробна продуктивність.

Апанасенко Г. Л. [1], Фурман Ю. М. [12] розглядають аеробну продуктивність як інтегральний показник адаптаційних можливостей людини, оскільки вона відображає функціональний стан багатьох систем організму людини, а також координаційність

дії між цими системами. Існують наукові відомості щодо суттєвого значення аеробних можливостей організму в забезпеченні його стійкості до гіпоксії [18]. Тому ефективність аеробного енергоутворення виступає одним із найважливіших чинників у визначенні здоров'я людини.

Наголошуючи на зв'язку між аеробною та анаеробною продуктивністю організму, деякі дослідники пропонують оцінювати фізичне здоров'я не лише за показниками аеробної продуктивності, але й анаеробної [14, 17]. Відомо, що співвідношення аеробних і анаеробних процесів енергозабезпечення залежить від інтенсивності фізичної роботи. Так, при виконанні роботи помірної потужності переважають аеробні процеси енергозабезпечення. При збільшенні інтенсивності м'язової роботи зростає роль анаеробних процесів у поновленні запасів аденозинтрифосфорної кислоти (АТФ) [13].

Враховуючи, що адаптивні можливості людини обумовлені рівнем аеробної й анаеробної продуктивності організму **мета дослідження** полягала у здатності студентів 17-21 року Подільського регіону адаптуватися до фізичної роботи в аеробному й анаеробному режимах енергозабезпечення.

Матеріал і методи досліджень. У дослідженні брали участь 663 дівчини та 672 юнаки. Усі досліджувані навчаються у закладах вищої освіти міста Вінниці та проживають у межах Подільського регіону. Досліджувані відносяться до основної медичної групи та останніх 5 років не займалися спортом.

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.

Потужність аеробних процесів енергозабезпечення визначали за методикою Карпмана зі співавторами [13]. При цьому контроль за частотою сер-

цевих скорочень здійснювали за допомогою монітору серцевого ритму «Beurer PM 70». Оцінювали аеробну продуктивність організму за критеріями Пярната Я. П. [11] за відносною величиною максимального споживання кисню (VO_{2max}).

Ємність аеробних процесів енергозабезпечення визначали за показником порогу анаеробного обміну (ПАО) [13]. Досліджуваний виконував роботу на велоергометрі зі ступінчасто зростаючою потужністю. Тривалість роботи і частота педалювання на кожному ступені не змінювалися – тривалість становила 40 с, а частота – 60 об·хв⁻¹. Потужність роботи поступово збільшували. Починали роботу з потужності 60 Вт, додаючи на кожному ступені 10 Вт. Через кожні 40 с визначали частоту серцевих скорочень (ЧСС). Поріг анаеробного обміну відповідав потужності навантаження, при якому реєстрували втрату прямої залежності між зростанням потужності роботи і ЧСС (**рис. 1**).

Потужність анаеробних алактатних процесів енергозабезпечення визначали за десятисекундним Вінгатським анаеробним тестом (ВАНТ₁₀), а потужність анаеробних лактатних процесів енергозабезпечення – за тридцятисекундним Вінгатським анаеробним тестом (ВАНТ₃₀) [13]. Ємність анаеробних лактатних процесів енергозабезпечення визначали за методикою

Shogy & Cherebetin. Технологія проведення проби полягала у тому, що обстежуваний спочатку виконував стандартне навантаження на велоергометрі протягом 1 хв потужністю 225 Вт з частотою педалювання 90 об·хв⁻¹. Фізична робота в такому режимі забезпечувала закиснення крові нижче 7,4 рН. Потім іспитований відпочивав 1 хв, після чого виконував роботу протягом 1 хв такої самої потужності, але з максимально можливим числом обертів педалей. Реєструвалася максимальна кількість зовнішньої механічної роботи за 1 хв (МКЗМР). Величини потужності і ємності анаеробних лактатних процесів енергозабезпечення відображали у Вт [14].

Для визначення типу погоди використовували методику Григор'єва І. І. [3], в основі якої лежать коливання метеоеlementів протягом певного періоду, а саме: температури повітря протягом 12 годин; атмосферного тиску протягом доби; градієнту падіння тиску протягом 3 годин; відносної вологості, швидкості руху повітря, хмарності, масової частки кисню в атмосфері за 3 години. Згідно даної методики до I типу відносили стійку погоду з рівним ходом метеоеlementів (умови антициклону). Даний тип погоди вважається «сприятливим» для людини. Для II типу характерні помірні міждобові зміни метеоеlementів, тому він вважається «умовно сприятливим». «Несприятливим» вважали

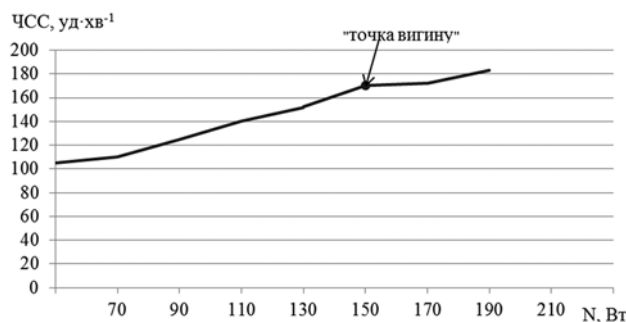


Рис. 1. Визначення ПАО графічним способом у випробуваного Н

III тип погоди, який характеризується значним колюванням метеоелементів.

Дані про метеоеlementи, які визначають тип погоди, отримували від Вінницького відділення Українського гідрометеорологічного центру. При цьому за даними інтернету (<https://www.gismeteo.ua/ua/weather-vinnitsia-4962>) попередньо враховували можливий хід метеоеlementів.

Статистичний аналіз отриманих даних здійснювали за допомогою методів математичної статистики з використанням електронних таблиць Microsoft «Excel 2010». Визначали середнє арифметичне ($\bar{X}$) та похибку середнього арифметичного ($\pm S$). Визначалася однорідність об'єктів вибірки, параметри розподілу генеральної сукупності за результатами вибіркового дослідження з використанням критеріїв Шапіро-Уїлкі. Проведений аналіз засвідчив, що всі кількісні дані, отримані в процесі дослідження, мають допустиму мінливість для нормального розподілу. Тому для встановлення вірогідності різниці середніх значень використовували t-критерій Стьюдента.

Результати дослідження. Порівняльний аналіз аеробної продуктивності студентів чоловічої та жіночої статі Подільського регіону засвідчив перевагу як абсолютних, так і відносних показників максимального споживання кисню (VO_{2max}) та ємності аеробних процесів енергозабезпечення (ПАНО) у осіб чоловічої статі порівняно з дівчатами (табл. 1).

Таблиця 1 – Аеробна продуктивність студентів 17–21 року

Показники	Середні значення, $\bar{X} \pm S$	
	юнаки (n=672)	дівчата (n=663)
VO_{2max} , мл·хв ⁻¹	3110,96±93,8	2469,54±54,81*
VO_{2max} , мл·хв ⁻¹ ·кг ⁻¹	42,17±1,29	39,15±0,98*
ПАНО, Вт	203,04±10,03	129,78±8,48*
ПАНО, Вт·кг ⁻¹	2,6±0,05	2,08±0,04*

Примітка: * – статистично достовірні відмінності відносно показників юнаків ($p < 0,05$).

Абсолютний показник максимального споживання кисню (VO_{2max}) у середньому на 25,97% є вищим у студентів чоловічої статі порівняно з дівчатами ($p < 0,05$). Відносний показник максимального споживання кисню у юнаків виявився вищим у середньому на 7,71% ($p < 0,05$).

Незважаючи на це, за критеріями Пярната Я. П. [11] рівень аеробної продуктивності (визначається за відносною величиною максимального споживання кисню), у дівчат відповідає «відмінному», а у юнаків – «посередньому».

Як свідчать результати здійсненого дослідження, середнє значення відносного показника макси-

мального споживання кисню дівчат за Апанасенком Г. Л. [1] перевищує «безпечний рівень здоров'я», а у юнаків знаходиться на межі «безпечного рівня здоров'я» (рис. 2).

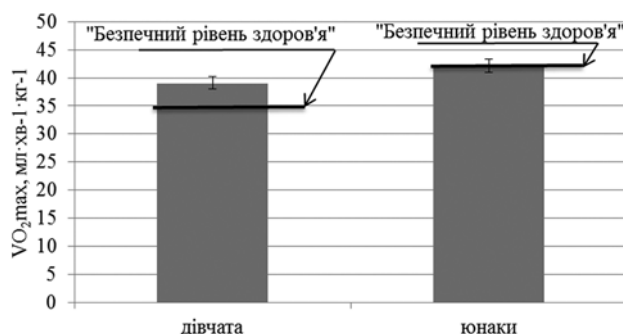


Рис. 2. Оцінка відносної величини максимального споживання кисню студентів 17-21 року Подільського регіону за Г. Л. Апанасенком

Абсолютний показник порогу анаеробного обміну (ПАНО) у юнаків виявився вищим ніж у дівчат у середньому на 56,45% ($p < 0,05$). Відносний показник ємності аеробних процесів енергозабезпечення у студентів чоловічої статі є вищим за показник дівчат у середньому на 25% ($p < 0,05$).

Дослідження показників анаеробної продуктивності молоді 17-21 року Подільського регіону дозволило встановити вірогідну різницю за абсолютними та відносними показниками потужності анаеробних алактатних ($ВАНТ_{10}$), потужності анаеробних лактатних ($ВАНТ_{30}$) та ємності анаеробних лактатних ($МКЗМР$) процесів енергозабезпечення в представників чоловічої статі порівняно з дівчатами. Анаеробна продуктивність за відносними та абсолютними величинами виявилася вищою у осіб чоловічої статі (табл. 2).

За відсутності критеріїв оцінки анаеробних процесів енергозабезпечення нами здійснено порівняльну оцінку анаеробної продуктивності між особами чоловічої та жіночої статі Подільського регіону.

Потужність анаеробних алактатних процесів енергозабезпечення за абсолютною і відносною

Таблиця 2 – Анаеробна продуктивність студентів 17–21 року

Показники	Середні значення, $\bar{X} \pm S$	
	юнаки (n=672)	дівчата (n=663)
$ВАНТ_{10}$, кГм·хв ⁻¹	4542,75±93,33	2291,31±51,59*
$ВАНТ_{10}$, кГм·хв ⁻¹ ·кг ⁻¹	59,29±1,51	36,82±0,58*
$ВАНТ_{30}$, кГм·хв ⁻¹	3697,30±71,64	1911,14±37,14*
$ВАНТ_{30}$, кГм·хв ⁻¹ ·кг ⁻¹	48,13±0,93	30,85±0,50*
$МКЗМР$, кГм·хв ⁻¹	2472,49±98,78	1712,18±94,47*
$МКЗМР$, кГм·хв ⁻¹ ·кг ⁻¹	33,92±1,48	27,13±1,64*

Примітка: * – статистично достовірні відмінності відносно показників юнаків ($p < 0,05$).

величиною $ВАНТ_{10}$ у осіб чоловічої статі виявилася вищою ніж у дівчат, відповідно на 50,2% та 37,7% ($p < 0,05$).

Значення абсолютного показника потужності анаеробних лактатних процесів енергозабезпечення $ВАНТ_{30}$ достовірно вище в осіб чоловічої статі у середньому на 45% ($p < 0,05$). Відносний показник $ВАНТ_{30}$ відн у юнаків виявився вищим у середньому на 34,7% ($p < 0,05$).

Середня величина абсолютного показника ємності анаеробних лактатних процесів у юнаків перевищує таку у дівчат на 44,4% ($p < 0,05$). Значення відносного показника ємності анаеробних лактатних процесів у студентів чоловічої статі є вищими, ніж у студенток у середньому на 25,02% ($p < 0,05$).

Нами досліджувалася також потужність аеробних процесів енергозабезпечення (VO_{2max}) та ємність анаеробних лактатних процесів енергозабезпечення (МКЗМР) у юнаків і дівчат залежно від метеоситуації. Встановлено, що несприятлива метеоситуація (III тип погоди) впливає на абсолютні та відносні показники VO_{2max} та МКЗМР. Причому виявлено статеві особливості такого впливу. Порівнюючи середні величини абсолютних і відносних показників максимального споживання кисню студентської молоді 17-21 року Подільського регіону простежується їх вірогідне зниження за III типу погоди з I типом (табл. 3).

Так, середня величина абсолютного показника максимального споживання кисню за I типу погоди у дівчат на 5,4 % вища, ніж за III типу погоди ($p < 0,05$). У юнаків даний показник за III типу погоди нижчий, ніж за I типу погоди на 10,4 % ($p < 0,05$). Подібні зміни відбуваються також з відносними показниками VO_{2max} . У дівчат за III типу погоди середня величина відносного показника VO_{2max} знизилася на 5,2 % ($p < 0,05$), а у юнаків на 10,6 % ($p < 0,05$).

Оцінка аеробної продуктивності організму осіб чоловічої та жіночої статі 17-21 року Подільського регіону за критеріями Пярната Я. П. [11] засвідчила, що у юнаків рівень аеробної продуктивності за I типу погоди відповідає «посередньому», а за

III типу погоди знижується до рівня «нижче посереднього». У дівчат незалежно від метеоситуації рівень аеробної продуктивності, незважаючи на деяке зниження відносного показника максимального споживання кисню, відповідає «відмінному».

Звертає на себе увагу те, що у юнаків за III типу погоди середнє значення відносного показника максимального споживання кисню за Г.Л. Апана-сенком [1] знижується нижче «безпечного рівня здоров'я». У осіб жіночої статі рівень аеробної продуктивності як за сприятливої, так і несприятливої метеоситуації значно перевищує «безпечний рівень здоров'я» (рис. 3).

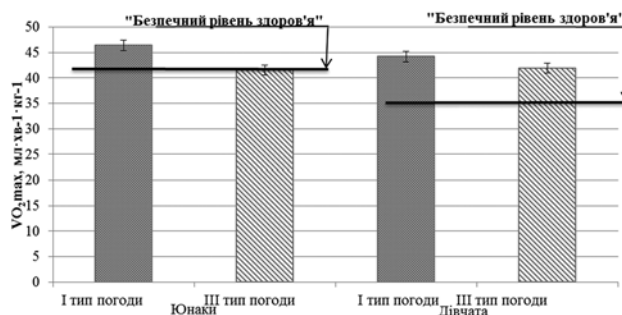


Рис. 3. Оцінка відносної величини максимального споживання кисню студентів 17-21 року Подільського регіону за I і III типів погоди за Г. Л. Апана-сенком

Результати проведених нами досліджень засвідчили, що у юнаків несприятливий тип погоди не викликає суттєвих змін абсолютного та відносного показників ємності анаеробних лактатних процесів енергозабезпечення. У осіб жіночої статі простежується чітке зниження цих показників за III типу погоди. Порівняно з I типом погоди середнє значення абсолютного показника МКЗМР у дівчат знизилася на 6,4% ($p < 0,05$), а значення відносного показника ємності анаеробних лактатних процесів на 6,2% ($p < 0,05$).

Обговорення. Результати проведених досліджень підтверджують відомості науковців [2, 12] про те, що у студентів 17-21 року чоловічої та жіночої статі Подільського регіону без урахування компонентного складу маси тіла показники аеробної продуктивності організму статистично відрізняються. Значення всіх абсолютних та відносних показників, які характеризують аеробну продуктивність, виявилися вищими у студентів чоловічої статі. Разом з тим, рівень аеробної продуктивності у дівчат 17-21 року за

Таблиця 3 – Аеробна та анаеробна продуктивність студентів 17-21 року за I та III типів погоди

Показники	Середні значення, $\bar{x} \pm S$			
	юнаки (n=114)		дівчата (n=80)	
	I тип погоди	III тип погоди	I тип погоди	III тип погоди
VO_{2max} , мл·хв ⁻¹	3229,4±34,3	2892,6±55,3*	2519,4±26,8	2384,1±24,2*
VO_{2max} , мл·хв ⁻¹ ·кг ⁻¹	46,4±0,2	41,5±0,2*	44,2±0,57	41,9±0,51*
МКЗМР, кгм·хв ⁻¹	2178,5±34,1	2104,9±46,1	1288,2±25,1	1206,3±26,4*
МКЗМР, кгм·хв ⁻¹ ·кг ⁻¹	31,3±0,4	30,2±0,6	22,6±0,35	21,2±0,32*

Примітка: * - статистично достовірні відмінності відносно I типу погоди ($p < 0,05$).

критеріями Пярната Я. П. [11] є вищим, ніж у юнаків цього ж віку. За відносною величиною максимального споживання кисню у дівчат він у середньому відповідає «відмінному», а у юнаків «посередньому». Для оцінки аеробної продуктивності застосовують поняття «безпечний рівень здоров'я», яке оцінюють за відносною величиною VO_{2max} (Апанасенко Г. Л. [1]). Як свідчать результати дослідження, середнє значення відносної величини VO_{2max} студентів жіночої статі перевищує «безпечний рівень здоров'я», а у студентів чоловічої статі знаходиться нижче «безпечного рівня здоров'я». Аеробна продуктивність юнаків за абсолютними показниками порогу анаеробного обміну виявилася вищою ніж у жінок.

Результати наших досліджень дещо співпадають з науковою інформацією, представленою О.А. Дуло зі співавторами [5], яка обстежувала юнаків та дівчат – жителів низинних і гірських районів Закарпаття. За нашими даними середнє значення відносного показника максимального споживання кисню у юнаків Подільського регіону, так само як у юнаків низинних районів Закарпатської області, знаходиться на межі «безпечного рівня здоров'я» за Апанасенком Г. Л. [1]. Разом з тим, у юнаків гірських районів цей показник знаходиться нижче «безпечного рівня здоров'я». За критеріями Пярната Я. П. [11] рівень аеробної продуктивності за відносною величиною максимального споживання кисню у юнаків Подільського регіону і низинних районів Закарпатської області відповідає «посередньому», тоді як у юнаків гірських районів – «нижче посереднього».

У дівчат 17-21 року за результатами проведених нами досліджень, так само як у представниць такого ж віку низинних та гірських районів Закарпатської області рівень аеробної продуктивності відповідає «відмінному». Незалежно від регіону проживання середнє значення відносного показника максимального споживання кисню у дівчат Поділля порівняно з дівчатами, які проживають у низинних та гірських районах Закарпатської області значно перевищує «безпечний рівень здоров'я» за Апанасенком Г. Л. [1, 4].

Слід відзначити, що існують регіональні відмінності анаеробної продуктивності організму. Результати досліджень потужності анаеробних алактатних процесів енергозабезпечення організму за абсолютною величиною $ВАНТ_{10}$ вказують на перевагу (на 15%) цього показника у дівчат низинних районів Закарпатської області порівняно з дівчатами гірських районів. Відносний показник потужності анаеробних алактатних процесів енергозабезпечення організму дівчат низинних та гірських районів Закарпатської області свідчить про відсутність

вірогідної різниці між особами чоловічої та жіночої статі. Аналіз результатів досліджень потужності анаеробних лактатних процесів енергозабезпечення організму за абсолютною величиною $ВАНТ_{30}$ вказує на вірогідну перевагу цього показника у представниць низинних районів (на 15%) порівняно з дівчатами гірських районів. Рівень потужності анаеробних лактатних процесів енергозабезпечення організму за відносною величиною $ВАНТ_{30}$ виявився однаковим у дівчат низинних і гірських районів. Аналіз результатів досліджень ємності анаеробних лактатних процесів енергозабезпечення організму за абсолютною величиною макимальної кількості виконаної механічної роботи за 1 хв свідчить про його вірогідну перевагу у представниць низинних районів (на 25%) порівняно з дівчатами гірських районів. Відносний показник $МКЗМР$ також виявився вірогідно вищим (на 9%) у дівчат низинних районів Закарпатської області [6].

Існують відомості про залежність прояву аеробних можливостей організму молоді Подільського регіону від соматотипу. У дівчат вірогідно вищі значення VO_{2max} відн мають представниці екоморфного й збалансованого соматотипів. Ми вважаємо, що вірогідно нижчі значення VO_{2max} відн у представниць ендоморфного та ендоморфно-мезоморфного соматотипу обумовлені збільшенням вмістом жирового компонента тіла. У юнаків вірогідно нижче значення показника VO_{2max} відн зафіксовано в представників ендоморфно-мезоморфного соматотипу ймовірно з тих же причин. Отримані дані засвідчили, що рівень фізичного здоров'я юнаків і дівчат, незалежно від соматотипу, перевищує безпечний рівень здоров'я. Встановлено, що анаеробні (лактатні) можливості організму юнаків та дівчат різного соматотипу істотно не відрізняються [9].

Також існують відомості про те, що рівень анаеробної продуктивності юнаків низинних районів Закарпаття залежить від соматотипу. Аналіз результатів дослідження потужності анаеробних алактатних і лактатних процесів енергозабезпечення у юнаків мезоморфного та мезоекоморфного соматотипів вищий, ніж у представників інших соматотипів. Разом з тим, найнижчими ці показники виявилися у юнаків ендемезоморфного соматотипу. Значення абсолютних та відносних показників макимальної кількості зовнішньої механічної роботи за 1 хв у юнаків низинних районів Закарпатської області виявилися також вірогідно вищими у представників мезоекоморфного соматотипу, найнижчими є значення абсолютних та відносних показників у осіб ендемезоморфного соматотипу. Отримані дані свідчать про те, що юнаки – мешканці низинних районів Закарпатської області, соматотип яких відрізняється значним вмістом м'язового компоненту, мають вищі

показники потужності анаеробних алактатних та лактатних процесів енергозабезпечення організму, ніж юнаки інших соматотипів [7].

Висновки. Як показали результати досліджень, показники аеробної та анаеробної продуктивності у студентів 17-21 року чоловічої та жіночої статі Подільського регіону статистично відрізняються. Значення всіх абсолютних та відносних показників, які характеризують аеробну продуктивність організму, виявилися вищими у студентів чоловічої статі. Разом з тим, оцінюючи аеробну продуктивність організму молоді 17-21 року Подільського регіону за відносною величиною потужності аеробних процесів енергозабезпечення (VO_{2max} відн.), встановлено переваги осіб жіночої статі – у дівчат рівень аеробної продуктивності відповідає «відмінному», у той час як у хлопців – «посередньому». Оцінка рівня фізичного здоров'я за Г.Л. Апанасенком [1] також свідчить про більшу ефективність аеробних процесів енергозабезпечення у дівчат порівняно з юнаками. За відносною величиною максимального споживання кисню аеробна продуктивність дівчат перевищує «безпечний рівень здоров'я», а у юнаків знаходиться на межі «безпечного рівня здоров'я». В результаті дослідження аеробної продуктивності організму осіб чоловічої та жіночої статі 17-21 року Подільського регіону в залежності від метеоситуації (типу погоди) встановлено, що рівень аеробної продуктивності за критеріями Пярната Я. П. [11] у юнаків

відповідає «посередньому» й знижується за несприятливої метеоситуації до рівня «нижче середнього». У дівчат під впливом метеоситуації за III типу погоди рівень аеробної продуктивності не змінюється та відповідає «відмінному». Оцінка аеробної продуктивності за Апанасенком Г. Л. [1] свідчить про те, що за III типу погоди рівень аеробної продуктивності за відносною величиною VO_{2max} у юнаків знижується нижче «безпечного рівня здоров'я», в той час як у дівчат значно перевищує цей рівень. Співставляючи такі результати, дійшли висновку, що рівень фізичного здоров'я осіб жіночої статі вищий ніж у юнаків. Відсутність критеріїв оцінки анаеробної лактатної та анаеробної алактатної продуктивності організму людини вимагає проведення досліджень з вирішення даної проблеми. Незважаючи на це, нами здійснено порівняльну оцінку анаеробної лактатної та алактатної продуктивності організму молоді 17-21 року Подільського регіону без урахування та з урахуванням метеоситуації. Результати наших досліджень свідчать про значну перевагу середніх значень абсолютних та відносних показників анаеробної продуктивності у юнаків порівняно з показниками дівчат.

Перспективи подальших досліджень. Подальші дослідження спрямовуватимуться на встановлення залежності між типологічними властивостями вищої нервової діяльності та рівнем аеробної та анаеробної продуктивності студентів 17-21 року Подільського регіону.

References

1. Apanasenko GL, Popova LA, Magl'ovanyi AV. *Sanologija*. L'viv: PP Kvart 2011. 303 p. [Ukrainian]
2. Brezdeniuk O. Aerobni mozhlivosti studentiv 17–21 roku z rıznyvm vmistom zhyrovoyi ta miazovoyi tkanyny v organizmi. *Fizychna aktivnist, zdorovia i sport*. 2014; 1 (15): 9-18. [Ukrainian]
3. Grigor'ev II, Grigor'ev KI. Mediko-pogodnoe prognozirovanie – vazhnejshaja nauchnaja otrasl' sovremennoj meteorologii. *Voprosy kurortologii*. 1993; 6: 42-5. [Russian]
4. Dulo OA, Furman YM. Porivnjal'na harakterystyka aerobnoi' produktyvnosti divchat z rıznyvm somatotypom, jaki prozhyvajut' u girs'kyh ta nyzynnyh rajonah Zakarpattja. *Biomedical and Biosocial Anthropology*. 2013; 20: 23-6. [Ukrainian]
5. Dulo OA, Furman YM, Melega KP. Pokaznyky aerobnoi' produktyvnosti organizmu junakiv iz rıznyvm somatotypom – meshkanciv girs'kyh ta nyzynnyh rajoniv Zakarpats'koi' oblasti. *Naukovyj visnyk Uzhgorods'kogo universytetu*. 2013; 3: 188-91. [Ukrainian]
6. Dulo OA. Porivnjal'na harakterystyka anaerobnoi' produktyvnosti divchat z rıznyvm somatotypom, jaki prozhyvajut' u girs'kyh ta nyzynnyh rajonah Zakarpattja. *Naukovyj visnyk Uzhgorods'kogo universytetu*. 2015; 1 (51): 284-9. [Ukrainian]
7. Dulo OA. Vyvchennja rivnja fizychnogo zdorov'ja divchat girs'kyh rajoniv Zakarpattja za metabolichnym rivnem anaerobnogo energozabezpechennja. *Natural and Technical Sciences*. 2016; IV (9): 38-42. [Ukrainian]
8. Korolchuk AP. Adaptacija studentiv-pershokursnykiv do navchal'nogo procesu vysshogo navchal'nogo zakladu fizychnogo vyhovannja i sportu. *Moloda sportyvna nauka Ukraїny*. 2016; 20 (1-2): 234-8. [Ukrainian]
9. Miroshnichenko VM, Nesterova SY. Osoblyvosti projavu aerobnyh ta anaerobnyh mozhlivostej organizmu molodi z rıznyvm somatotypom. *Fizychna kul'tura, fizychnye vyhovannja rıznyh grup naselennja*. 2012; 3 (19): 225-9. [Ukrainian]
10. Nesterova S. Adaptacija organizmu molodi 18-20 rokiv do fizychnykh navantazhen' aerobnogo ta anaerobnogo sprjamuvannja v umovah rıznoi' meteosytuacii. *Moloda sportyvna nauka Ukraїny*. 2007; 11 (4): 196-200. [Ukrainian]
11. Pjarnat JP. *Vozrastno-polovye standarty (10-50 let) ajerobnoj sposobnosti cheloveka*: dis. ... doktora biol. nauk, Abstr. Dr. Sci. (Biol.). Moscow, 1983. 372 s. [Russian]

12. Furman YM. *Korekcija aerobnoi' ta anaerobnoi' laktatnoi' produktyvnosti organizmu molodi bigovymy navantazhennjamy riznogo rezhymu*: dis. ... doktora biol. nauk, Abstr. Dr. Sci. (Biol.). Kiev. 2003. 257 s. [Ukrainian]
13. Furman YM, Miroshnichenko VM, Drachuk SP. Perspektyvni modeli fizkul'turno-ozdorovchyh tehnologij u fizychnomu vyhovanni studentiv vyshhyh navchal'nyh zakladiv. *Olympic Literature*. Kiev, 2013. 176 p. [Ukrainian]
14. Furman YM, Drachuk SP. Koreljacijni vzajemozv'jazky aerobnoi' ta anaerobnoi' (laktatnoi') produktyvnosti organizmu z jakisnymi parametramy ruhovoї dijāl'nosti studentiv cholovichoї stati (17-19 rokiv). *Pedagogika, psyhologija ta medyko-biologichni problemy fizychnogo vyhovannja i sportu*. 2005; 15: 51-5. [Ukrainian]
15. Goginava SE, Rumba OG. On improving effect combining aerobic and anaerobic loads of character in the classroom for physical training in universities. *Physical Education of Students*. 2014; 3: 18-29. doi:10.6084/m9.figshare.974492
16. Gorshova I, Bohuslavskaja V, Furman Y, Galan Y, Nakonechnyi I, Pityn M. Improvement of adolescents adaptation to the adverse meteorological situation by means of physical education. *Journal of Physical Education and Sport (JPES)*. 2017; 17 (2): 892-8. doi:10.7752/jpes.2017.02136
17. Serorez TB, Navka PI. Aerobic and anaerobic organism productivity as factors that determine the level of physical health. *Pedagogics, psychology, medicalbiological problems of physical training and sports*. 2014; 6: 58-62. doi: 10.6084/m9.figshare. 1004092
18. Sulyma A, Bohuslavskaja V, Furman Y, Galaman Y, Doroshenko E, Pityn M. Effectiveness of the application of the endogenous-hypoxic breathing technique in the physical training of the qualified field hockey players. *Journal of Physical Education and Sport (JPES)*. 2017; 17 (4): 2553-60. doi:10.7752/jpes.2017.04289

УДК [612:378.01/.3-057.87](477.44):796.015.57

АДАПТАЦИЯ СТУДЕНТОВ ПОДОЛЬСКОГО РЕГИОНА 17-21 ГОДА К ФИЗИЧЕСКОЙ РАБОТЕ В АЭРОБНОМ И АНАЭРОБНОМ РЕЖИМАХ ЭНЕРГООБЕСПЕЧЕНИЯ

Фурман Ю. Н., Зуграва М. А., Брезденюк А. Ю., Сулима А. С., Нестерова С. Ю.

Резюме. Учитывая, что адаптивные возможности человека обусловлены уровнем аэробной и анаэробной производительности организма, цель исследования заключалась в способности студентов 17-21 года Подольского региона адаптироваться к физической работе в аэробном и анаэробном режимах энергообеспечения.

В исследовании принимали участие 663 девушки и 672 юноши, обучающиеся в высших учебных заведениях города Винницы и проживающих в пределах Подольского региона. Аэробную и анаэробную производительность организма студентов определяли с использованием метода велоэргометрии путем исследования максимального потребления кислорода (VO_{2max}), порога анаэробного обмена, мощности анаэробных алактатных ($ВАНТ_{10}$), мощности анаэробных лактатных ($ВАНТ_{30}$) и емкости анаэробных лактатных (максимальное количество внешней механической работы за 1 мин) процессов энергообеспечения организма.

Средние значения абсолютного и относительного показателей VO_{2max} оказались выше у студентов мужского пола. Несмотря на это, по критериям Пярната Я. П. уровень аэробной производительности у девушек соответствует «отличному», а у юношей - «посредственному». Среднее значение VO_{2max} отн девушек за Апанасенко Г. Л. превышает «безопасный уровень здоровья», а у юношей находится на грани «безопасного уровня здоровья». Абсолютный и относительный показатели порога анаэробного обмена у юношей оказались выше, чем у девушек. Средние значения абсолютных и относительных показателей анаэробной производительности у юношей значительно превышают значения показателей девушек. Установлено половые различия адаптации к работе в аэробном и анаэробном режимах энергообеспечения в условиях различной метеоситуации, которые оказались лучше у девушек по сравнению с юношами.

Ключевые слова: аэробная производительность, анаэробная производительность, студенты, метеоситуация.

UDC [612:378.01/.3-057.87](477.44):796.015.57

Adaptation of the Podil's'ky Region Students Aged 17-21 to Physical Work in the Aerobic and Anaerobic Modes of Power Supply

Furman Y. M., Zuhraava M. O., Brezdeniuk O. Y., Sulyma A. S., Nesterova S. Y.

Abstract. The adaptive capacities of people are determined by the level of aerobic and anaerobic productivity. The purpose of our research was to assess ability of Podil's'ky region students aged 17-21 to physical work of aerobic and anaerobic modes of power supply.

Material and Methods. 663 females and 672 males who are studying at Vinnytsia institutions of higher education and living in the Podil's'ky region took part in the study. Aerobic and anaerobic productivity of students' organisms were determined using the method of veloergometry by studying maximum oxygen consumption

(VO_{2max}), threshold of anaerobic metabolism (TAM), power of anaerobic alactate (WAnT₁₀), power of anaerobic lactate (WAnT₃₀) and capacity of anaerobic lactate (MQMK) processes of power supply.

Results and discussion. The article describes the comparative analysis of these indicators of males and females. A comparative analysis of aerobic productivity showed the significant difference between absolute and relative indexes of maximum oxygen consumption and threshold of anaerobic metabolism, depending on sex. The average values of absolute and relative indexes of VO_{2max} were higher in male students. Despite this, the level of aerobic productivity in females was "excellent", and in females it was "midling" by the criteria of Pjarnata. Conducted studies showed that the average value of the relative index of VO_{2max} in females exceeded the "safe level of health", and in males it was on the border of the "safe level of health" by Apanasenko. The absolute and relative indexes of TAM in males were higher than in females. The research of the anaerobic productivity indexes allowed to establish the significant difference between the absolute and relative indexes of power of anaerobic alactate, lactate and capacity of anaerobic lactate processes of power supply in males and females who are living in the Podil's'k region. The criteria for the evaluating anaerobic processes of power supply in males and females are absent. A comparative evaluation of anaerobic productivity of organism of youth was made. The adaptive capabilities of males and females of the Podil's'ky region to the physical work of aerobic and anaerobic direction in conditions of different meteorological situations were also studied. It was established that there were differences in adaptation to the work in aerobic and anaerobic modes of power supply depending on sex. These indexes of adaptation turned out to be better in females than in males.

Conclusions. The study showed that the values of aerobic and anaerobic productivity in female and male students aged 17-21 of the Podil's'ky region were statistically different.

Keywords: aerobic productivity, anaerobic productivity, students, meteorological situation.

Стаття надійшла 25.02.2018 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs03.03.243

УДК 616.441-018:616.395-092.9:613.2/.3:577.128

Хоменко І. В.

ГІСТОХІМІЧНА СТРУКТУРА ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ ЩУРІВ ЗА УМОВ ВПЛИВУ ПОЗАКЛІТИННОЇ ДЕГІДРАТАЦІЇ

Сумський державний університет, Медичний інститут, Кафедра морфології, Україна

innakhomenko22@gmail.com

У статті представлені результати морфофункціонального дослідження щитоподібної залози щурів в умовах позаклітинної дегідратації легкого та важкого ступеню, яка моделювалася за допомогою спеціально створеної дієти. Щурів розділили на дві групи: в першій моделювалася позаклітинна дегідратація легкого ступеню; у другій групі - позаклітинна дегідратація важкого ступеню. Для експерименту була взята права частина щитоподібної залози тварин, а в якості методу дослідження використовували ШИК-реакцію для виявлення глікогену. В умовах позаклітинної дегідратації легкого ступеню в щитоподібній залозі одна частина тиреоїдної паренхіми має ознаки зниження морфофункціональної активності, інша проявляє активність регенеративних процесів, в слідстві зменшується розмір фолікулів, колоїд розріджується, спостерігається явище фолікулогенеза. В умовах важкого ступеню позаклітинної дегідратації відбувається зміна в сполучнотканинній оболонки органу, спостерігається набряк і відділення від фолікулярної паренхіми. Морфологічні зміни тканини щитоподібної залози в умовах позаклітинної дегідратації підкреслюють значне зниження морфофункціональної активності органу, тобто її гіпофункцію, а також демонструють явища пошкодження тканинних і клітинних структур органу.

Ключові слова: щитоподібна залоза, колоїд, тироцит, позаклітинна дегідратація.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дана робота проведена у рамках НДР «Морфофункціональний моніторинг стану органів і систем організму за умов порушення гомеостазу», № державної реєстрації 0113U001347.

Вступ. У сучасному світі дія зовнішніх факторів на організм людини невпинно зростає, що призводить до виникнення певних проблем пристосувально-компенсаторних та деструктивних процесів у тканинах і органах в умовах порушення водно-сольового обміну [4, 5]. Патологічні стани організму внаслідок дегідратації порушують структурно-функціональний стан організму людини, що в по-

дальшому визначає тяжкість перебігу захворювань і спричиняють значні зміни в усіх системах та органах [8].

У результаті позаклітинної дегідратації, яка зумовлена значними втратами електролітів, особливо іонів калію та натрію, вода з позаклітинного простору потрапляє у клітини [1, 2]. Даний вид зневоднення належить до частих клінічних синдромів, що в свою чергу викликає значну цікавість у науковців.

У адаптаційно-пристосувальних реакціях організму особливу роль виконує нейроендокринна система, однією із важливих складових якої є щитоподібна залоза. У зв'язку з цим патологію щитоподібної залози можна розглядати як маркер екологічного неблагополуччя [3]. Велика роль в забезпеченні гомеостазу організму належить саме щитоподібній залозі, яка є унікальним органом. На залозу діє безліч факторів як внутрішнього, так і зовнішнього середовища. Сила впливу цих факторів визначає ступінь відповіді щитоподібної залози з подальшою морфологічною перебудовою.

Неухильне зростання частоти захворювань щитоподібної залози внаслідок екологічного неблагополуччя зумовило великий інтерес науковців до вивчення морфофункціонального стану органу. В літературі описана достатня кількість морфологічних особливостей щитоподібної залози під впливом різних факторів, що характеризує її функціональну особливість, але вплив позаклітинної дегідратації на стан органу залишається майже не вивченим.

Метою даної роботи стало дослідження будови щитоподібної залози за допомогою гістохімічного методу дослідження в умовах позаклітинної дегідратації легкого та важкого ступенів.

Матеріали і методи дослідження. Для нашого експерименту було взято 24 лабораторних безпородних статевозрілих щурів-самців, яких утримували у віварію медичного інституту Сумського державного університету. Утримання тварин та експерименти проводилися відповідно до положень «Європейської конвенції про захист хребетних

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

Будова та функціональний стан щитоподібної залози обраних тварин та людини досить близькі, саме це пояснює доцільність проведення дослідження на щурах. Позаклітинна дегідратація легкого та важкого ступенів моделювалась за допомогою певного харчового, питного режиму та додаванням у бідистильовану воду розчинений діуретик фуросемід у співвідношенні 1 мл препарату на 1 л води. Харчовий раціон складався з вивареної їжі з додаванням білкових продуктів, таким чином, створені умови утримання тварин на знесоленій дієті. Щурів розділили на дві групи: в першій групі моделювався легкий ступінь позаклітинної дегідратації, який наступав на 30 добу, у другій – важкий ступінь зневоднення отриманий за 90 діб.

Під час забору біоматеріалу для експериментального дослідження була взята та відокремлена права доля щитоподібної залози тварини. Потім тканину фіксували 24 години у 10% розчині нейтрального формаліну та годину промивали під проточною водою. Проводку та виготовлення парафінових блоків здійснювали за допомогою загальноприйнятої методики, хоча існує достатня кількість інших способів виготовлення гістологічних препаратів [7]. Виготовляли парафінові серійні зрізи товщиною 8 – 10 мкм на санному мікротомі MC-2, які проходили крізь центр. В якості барвника використовували реактив Шиффа виготовлений на основі фуксина та гематоксилін Карацці для проведення ШИК-реакції на виявлення глікогену. Одержані препарати фотографували та досліджували на цифровому морфометричному комплексі, який складається з бінокулярного мікроскопу та цифрової системи, за допомогою якої виводилось зображення на екран «SEO Scan ICX 285 AK-F IEE-1394». Гістохімічний метод дає змогу вивчити механізм та специфічність PAS – реакції.

Результати досліджень та їх обговорення.

За умов моделювання позаклітинної дегідратації легкого ступеню відмічаються незначні порушення диференціації часточок щитоподібної залози, а саме, в центральній їх частині з'являються великі фолікули з колоїдом насиченим глікопротеїновим компонентом (рис.1).

Також, спостерігається різноманітність фолікулів за розмірами та наповненістю їх колоїдом, який в свою чергу має зміни в структурі та тинкторіальних властивостях. У крупних фолікулів епітелій має тенденцію до сплюснення, виявляються окремі вог-

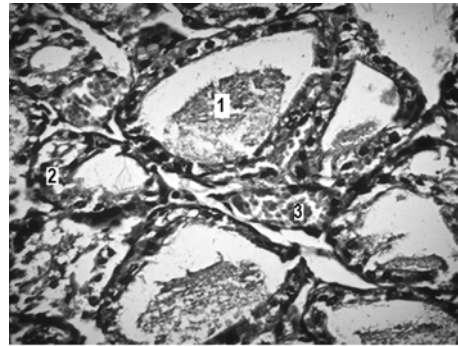


Рис. 1. Щитоподібна залоза щура, позаклітинна дегідратація легкого ступеню, 30 день експерименту. Забарвлення PAS - реакція. Збільшення x400:

1 – великі фолікули з ШИК-позитивним колоїдом, 2 – явища набряку фолікулярного епітелію, 3 – повнокров'я капілярів

нища десквамації. З іншого боку, поширені ділянки залозистої тканини, які мають будову за паренхіматозним типом, в них переважають фолікули дрібно-го і середнього розміру з майже відсутнім колоїдом (рис. 2).

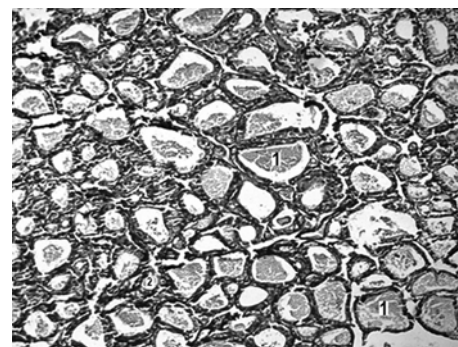


Рис. 2. Щитоподібна залоза щура, позаклітинна дегідратація легкого ступеню, 30 день експерименту. Забарвлення PAS - реакція. Збільшення x100:

1 – великі фолікули з ШИК-позитивним колоїдом, 2 – фолікули зі збереженою функціональною активністю

У частках зі збереженою архітектонікою помітні вогнища утворення нових фолікулів за типом екстра- та інтрафолікулярного фолікулогенезу.

Гістологічне дослідження щитоподібної залози тварин, які перебували в умовах моделювання позаклітинної дегідратації важкого ступеню, показує стрімке зростання кількості великих фолікулів з накопиченням густого рожевого колоїду при забарвленні за PAS-реакцією, що призводить до порушення диференціювання тканини щитоподібної залози на центральну та периферичну частину. Відмічаються ділянки повного руйнування фолікулярної структури (рис. 3).

У багатьох місцях виявляються випадки виходу колоїду у навколишню строму зі зруйнованих фолі-

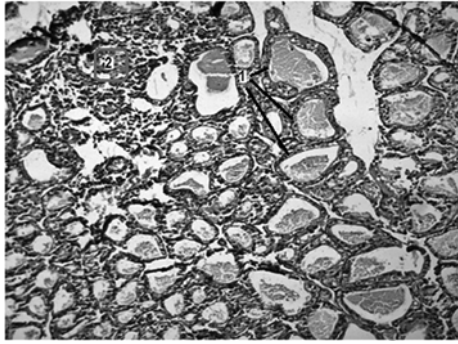


Рис. 3. Щитоподібна залоза щура, позаклітинна дегідратація важкого ступеню, 90 день експерименту. Забарвлення PAS - реакція. Збільшення $\times 100$:

1 – великі фолікули з ШИК-позитивним колоїдом, 2 – ділянки порушення (руйнування) фолікулярного апарату

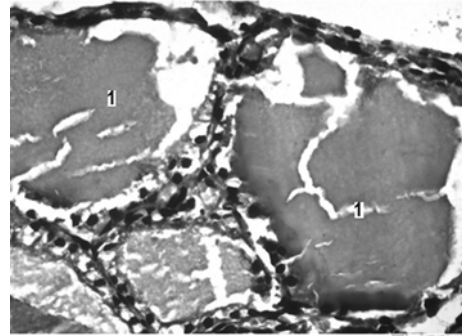


Рис. 4. Щитоподібна залоза щура, позаклітинна дегідратація важкого ступеню, 90 день експерименту. Забарвлення PAS - реакція. Збільшення $\times 400$:

1 – великі фолікули з конденсованим ШИК-позитивним колоїдом, 2 – явища набряку фолікулярного епітелію

кулів. Для тканини щитоподібної залози експериментальних тварин характерні масивні розлади циркуляції у вигляді клітинного та стромального набряків і дрібних крововиливів. Колоїд великих фолікулів конденсований, наявні ознаки його розтріскування та фрагментації. Епітелій великих фолікулів досить низький, видовжений за розміром, з виразно світлою цитоплазмою, що говорить про його низьку морфофункціональну активність. Стромальний компонент органу характеризується збагаченням грубоволокнистою сполучною тканиною, повнокров'ям судин та набряком (рис. 4).

Висновки

1. За умов позаклітинної дегідратації легкого ступеню у щитоподібній залозі спостерігається мозаїчність у будові фолікулярних часточок. Частина тироїдної паренхіми має ознаки зниження морфофункціональної активності, про це свідчить збільшення розмірів фолікулів, накопичення яскравого ШИК-позитивного колоїду, сплюснення тироцитів та їх десквамація. В інших часточках

активність регенеративних процесів підвищується, як наслідок зменшення розмірів фолікулів, розрідження колоїду, спостерігається явище фолікулогенезу.

2. Рівень ушкодження всієї морфологічної системи щитоподібної залози за умов важкого ступеня позаклітинної дегідратації характеризує залучення у процес також, сполучнотканинної оболонки органу, тобто спостерігається її розволокнення, набряк та відділення від фолікулярної паренхіми.
3. Морфологічні зміни тканини щитоподібної залози в умовах позаклітинної дегідратації підкреслюють значне зниження морфофункціональної активності органу, тобто її гіпофункцію, а також демонструють поширені явища ушкодження тканинних і клітинних структур органу.

Перспективи подальших досліджень. У подальших дослідженнях планується вивчення морфофункціональних змін щитоподібної залози під час моделювання клітинної та загальної дегідратації за допомогою растрової мікроскопії, а також вивчення хімічного складу органу.

References

1. Benzar IM. Morfologichni zmini v kistkah skeleta pri adaptaciyi organizma do pozaklitinnoyi dehidrataciji. *Visnik Bilo-cerkovskogo derzhavnogo agrarnogo universitetu*. 1998; 6 (1): 40-3. [Ukrainian]
2. Vnutrishnoklitinna ta pozaklitinna gipergidrataciya ta dehidrataciya: etiologiya, patofiziologiya, diagnostika, likuvannya. *Medicina svitu*. 1999; 9: 460–9. [Ukrainian]
3. Egorova AI, Garmaeva DK. Gistomorfologicheskaya harakteristika struktury shitovidnoj zhelezy u muzhchin korennoj nacionalnosti respubliki Sahalin v raznye sezony goda. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2014; 6. Available from: <https://www.science-education.ru/ru/article/view?id=16990> [Russian]
4. Kornijkova IP. Ultrastrukturni zmini klitin gipofiza za umov gipoosmolyarnoyi gipergidriyi pri zastosuvanni tivortinu. *Mat nauk-prakt konf SumDU*. Sumi, 2012. p. 58. [Ukrainian]
5. Kutimskaya MA, Buzunova MYu. Rol vody v osnovnih strukturah zhivogo organizma. *Uspehi sovremennogo estestvoznaniya*. 2010; 10: 43-5. [Russian]
6. Bagrij MM, Dibrova VA, Popadinec OG, Grishuk MI; za red MM Bagriya, VA Dibrovi. *Metodiki morfologichnih doslidzhen: monografiya*. – Vinnicya: Nova kniga, 2016. 328 s. *Morphologia*. 2016; 10 (1): 123-5. [Ukrainian]
7. *Patofiziologiya*. Pod red AI Volozhina, GV Poryadina. Moskva: "Akademiya", 2006. Vol 2: 52-8. [Russian]
8. Pogoryelov MV, Bumejster VI, Tkach GF, Bolotna IV, Bonchev SD. Suchasni uyavleniya pro vodno-solovij obmin (oglyad literaturi ta metodi vlasnih doslidzhen). *Visnik problem biologiyi i medicine*. 2009; 2: 8-14. [Ukrainian]

УДК 616.441-018:616.395-092.9:613.2/.3:577.128

ГИСТОХИМИЧЕСКАЯ СТРУКТУРА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ КРЫС В УСЛОВИЯХ ВЛИЯНИЯ ВНЕКЛЕТОЧНОЙ ДЕГИДРАТАЦИИ

Хоменко И. В.

Резюме. В статье представлены результаты морфофункционального исследования щитовидной железы крыс в условиях внеклеточной дегидратации легкой и тяжелой степени, которая моделировалась с помощью специально созданной диеты. Крыс разделили на две группы: в первой моделировалась внеклеточная дегидратация легкой степени; во второй группе – внеклеточная дегидратация тяжелой степени. Для эксперимента была взята правая часть щитовидной железы животных, а в качестве метода исследования использовали ШИК-реакцию для выявления гликогена.

В условиях внеклеточной дегидратации легкой степени в щитовидной железе одна часть тиреоидной паренхимы имеет признаки снижения морфофункциональной активности, другая проявляет активность регенеративных процессов, в следствии уменьшается размер фолликулов, коллоид разжижается, наблюдается явление фолликулогенеза. В условиях тяжелой степени внеклеточной дегидратации происходит изменение в соединительнотканной оболочке органа, наблюдается отек и отделения от фолликулярной паренхимы. Морфологические изменения ткани щитовидной железы в условиях внеклеточной дегидратации подчеркивают значительное снижение морфофункциональной активности органа, то есть ее гипофункцию, а также демонстрируют явления повреждения тканевых и клеточных структур органа.

Ключевые слова: щитовидная железа, коллоид, тироцит, внеклеточная дегидратация.

UDC 616.441-018:616.395-092.9:613.2/.3:577.128

Hystochemical Structure of the Rat's Thyroid Gland in Conditions of Extracellular Dehydration Influence

Khomenko I. V.

Abstract. Nowadays, the effect of external factors on the human body is constantly increasing, which leads to the emergence of certain problems of adaptive-compensatory and destructive processes in tissues and organs in conditions of water and salt metabolism disorder. Pathological states of the organism as a result of dehydration disrupt the structural and functional state of the human body, which further determines the course of the disease and causes significant changes in all systems and organs.

The purpose of our experiment was to investigate the structure of the thyroid gland by means of the histochemical method of research in conditions of extracellular dehydration of the mild and severe degree.

Material and methods. The research was conducted on 24 not purebred, sexually mature male laboratory rats. The structure and functional state of the thyroid gland of selected animals and humans are quite similar; this explains the feasibility of conducting research on rats. The off-cell dehydration of the mild and severe degree was modeled using a certain dietary and drinking regimen and the addition of distilled diuretic furosemide to the bisled water in a ratio of 1 ml of preparation per 1 liter of water. The diet consisted of boiled food accompanied by protein products, thus creating conditions for keeping animals on a desalted diet. The rats were divided into two groups: the mild degree of extracellular dehydration, which occurred on the 30th day, was modeled in the first group and the severe degree of dehydration obtained on the 90th day, was observed in the second group. During the collection of biomaterial for experimental study, the right part of the thyroid gland of the animal was extracted and separated. Wiring and manufacturing of paraffin blocks were carried out using a conventionally accepted method. The obtained preparations were stained with a Schiff reaction. Afterwards they were photographed and examined on a digital morphometric complex consisting of a binocular microscope and a digital system.

Results and discussion. In conditions of extracellular dehydration of the mild degree in the thyroid gland, there occurs mosaicism in the structure of the follicular lobules. One part of the thyroid parenchyma has signs of a decrease in morphofunctional activity, as evidenced by an increase in the size of the follicles, the accumulation of bright PAS-positive colloid, flattening of thyrocytes and their desquamation. As a result of decreasing the size of the follicles and dilution of the colloid, the activity of regenerative processes in other lobes increases, thus a phenomenon of folliculogenesis is observed. The level of damage to the entire morphological system of the thyroid gland in the conditions of severe degree of extracellular dehydration characterizes the involvement of the connective tissue of the organ in the process, so its felting, swelling and separation from the follicular parenchyma are observed.

Conclusions. Morphological changes in the tissue of the thyroid gland in conditions of extracellular dehydration emphasize a significant decrease in the morphofunctional activity of the organ, i.e. its hypofunction, and also show widespread phenomena of damage to tissue and cell structures of the organ. The results of the present study encourage future research on morphofunctional changes of the thyroid gland during the simulation of cellular and general dehydration by means of raster microscopy, as well as studying the chemical composition of the organ.

Keywords: thyroid gland, colloid, thyrocytosis, extracellular dehydration.

Стаття надійшла 27.02.2018 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

ФІЗИЧНЕ ВИХОВАННЯ І СПОРТ

МЕДИКО-БІОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ ПІДГОТОВКИ СПОРТСМЕНІВ

DOI: 10.26693/jmbs03.03.247

УДК 341.735.-613.2:796.615.577

Винничук Ю. Д.

МИНЕРАЛЫ КАК ИММУНОНУТРИЕНТЫ В ПРАКТИКЕ ПОДГОТОВКИ СПОРТСМЕНОВ

Национальный университет физического воспитания и спорта Украины, Киев, Украина

vinnichukju@gmail.com

В обзорной статье рассмотрена возможность профилактики и лечения вторичных иммунодефицитов с помощью препаратов минералов в практике подготовки спортсменов, поскольку иммунодефициты помимо нарушений иммунных параметров характеризуются нехваткой необходимых пищевых пластических веществ, включая минеральные вещества, витамины, микроэлементы. Дана характеристика биологических свойств цинка, железа, магния, селена, йода как важнейших микронутриентов, принимающих участие в реакциях иммунной защиты спортсменов высокой квалификации, а также их роль в сохранении здоровья и спортивной результативности. Освещена симптоматика недостаточности указанных минералов и их необходимые суточные дозы для спортсменов. Показан неоднозначный характер влияния макро- и микроэлементов на иммунный ответ при необоснованном употреблении высоких доз минералов. Представлены препараты отдельных минералов, витаминно-минеральные комплексы, диетические добавки и принципы их использования в условиях интенсивных физических нагрузок, а так диагностированных иммунодефицитных состояниях у спортсменов.

Ключевые слова: спорт высших достижений, вторичный иммунодефицит, минералы, микронутриенты.

Связь с научными работами, программами, планами, темами. Работа выполнена в рамках НИР «Технология стимуляции физической работоспособности и профилактики перенапряжения сердечно-сосудистой системы спортсменов с помощью нетоксичных эргогенных средств», № государственной регистрации 0116U002572.

Введение. Согласно современным представлениям, именно питание определяет продолжительность и качество жизни человека, создает условия для оптимального физического и умственного развития, поддерживает высокую работоспособность, повышает устойчивость организма к воздействию неблагоприятных факторов. Учебно-тренировочный процесс квалифицированных спортсменов включает длительную высокоинтенсивную физическую нагрузку, которая сопровождается напряженностью обменных процессов, увеличением расходов энергии, витаминов и минералов. Потери биоактивных элементов приводят к нарушению гомеостаза, что в свою очередь лимитирует жизненно важные функции организма спортсмена. Витамины, макро- и микроэлементы, аминокислоты, жирные кислоты занимают первостепенное место в профилактике иммунодефицитов у спортсменов (препараты экстраиммунного типа, метаболической группы) и именуется как «иммунонутриенты» [20, 32, 39].

Известно, что неорганические ионы особенно востребованы иммунной системой, так как большая часть составляющих ее компонентов не может полноценно выполнять свои функции без активной работы ферментативных систем [1]. Большинство микро- и макроэлементов входят в состав биологически активных веществ (ферментов, гормонов, витаминов и др.), участвуют во всех процессах в организме человека в качестве кофакторов или катализаторов ферментов свободно-радикального окисления [12, 21]. Поэтому, достаточный минеральный запас – залог полноценного функционирования иммунной системы. Микроэлементы (селен,

медь, цинк) с антиоксидантным действием противодействуют повреждению клеток и тканей, вызванному реактивными формами кислорода (О[•]) [33], модулируют функции иммунной системы за счет регуляции чувствительных к окислительно-восстановительным процессам факторов транскрипции, влияя на продукцию цитокинов и простагландинов. Адекватное потребление селена, цинка, меди и железа поддерживает Th1-опосредованный иммунный ответ, что снижает риск внеклеточных инфекций. Минералы проявляют защитные свойства, поддерживая барьерные функции кожи, слизистых оболочек, участвуют в реакциях клеточного иммунитета и продукции антител. При этом, железо, цинк, медь и селен работают в синергии с витаминами А, В₆, В₁₂, С, D, Е [37].

На сегодняшний день выделяют следующие механизмы действия минералов в отношении иммунной системы [21]:

1. Влияние на специфические рецепторы (железо, цинк, марганец, селен, алюминий, ртуть, хром, никель и др.).

2. Влияние на активность ферментов: а) в составе каталитического центра ферментов (марганец – супероксиддисмутаза иммуноцитов, селен – глутатионпероксидаза, цинк – важная часть белков, регулирующих уровень транскрипции других внутриклеточных белков); б) через участие в конкурентном ингибировании или активации металлоэнзимов (цинк – конкурентный ингибитор кальций-магний зависимой эндонуклеазы, что определило его ведущую роль в иммунной системе как антиапоптотического фактора).

3. Влияние на активность гормонов: а) как составная часть гормонов (цинк – компонент тимозина, реализующего эффекты тимуса на Т-клеточное звено иммунной системы); б) через влияние на депонирование гормонов (цинк, хром участвуют в депонировании и стабилизации молекулы инсулина, оказывающего мультимодулирующее воздействие на все инсулинозависимые клетки организма, в том числе иммуноциты; цинк обеспечивает внутриклеточное депонирование и стабилизацию гормонов нейрогипофиза); в) через участие в синтезе гормонов (железосодержащие системы цитохрома Р-450 – в синтезе стероидных гормонов надпочечников, желтого тела и гонад; железо-, медь-содержащие ферменты – в синтезе тироидных гормонов); г) через участие в деградации и элиминации гормонов (например, ангиотензин-превращающий фермент – цинк-зависимый); д) через участие в механизме действия гормонов (марганец – кофактор ключевого переносчика аденيلاتциклазы, играющей промежуточную роль в трансдукции гормонального сигнала, цинк –

структурный компонент ядерных рецепторов тироидных гормонов).

4. Влияние на белки-переносчики: а) альбумины; б) металлотионеины, которые синтезируются в мононуклеарных клетках ретикуло-эндотелиальной системы организма; в) трансферрин, выполняющий функцию переноса железа во все зависимые клетки, в т.ч. иммуноциты; г) белки теплового шока – универсальные белки, синтезируемые в клетках в ответ на стрессорные воздействия (в т.ч. и на действие тяжелых металлов); д) церулоплазмин (переносчик меди), играющий определенную роль в регуляции клеточного иммунитета.

5. Физико-химическое действие минералов на мембраны иммуноцитов через посредничество ферментативных и неферментативных механизмов системы перекисного окисления липидов – антиоксидантная защита (селен, медь, цинк, марганец, железо).

6. Воздействие на презентацию, внутриклеточный процессинг и деградацию антигенов (через влияние на соответствующие рецепторы).

7. Влияние на формирование иммунологической памяти (цинк, селен и др.).

8. Воздействие на продукцию иммуноглобулинов (цинк, бериллий).

9. Влияние на процессы хемотаксиса, адгезии и фагоцитоза (марганец, ртуть, цинк).

Таким образом, витаминно-минеральная насыщенность организма может служить критерием донозологической диагностики здоровья спортсменов, что в свою очередь определяет их профессиональную надежность [17].

Микро- и макроэлементы имеют исключительно экзогенное происхождение, и единственным их источником является пища, поскольку сам организм не способен к их синтезу. К сожалению, большинство спортсменов и тренеров не всегда принимают во внимание рациональные основы питания, поскольку жизненно важные процессы нарушаются не только при недостатке, но и при избытке или дисбалансе минералов [38].

Основными минералами, влияющими на функционирование иммунной системы, являются: железо, цинк, магний, марганец, медь, молибден, ванадий, никель, бор, фтор, кобальт [1]. Многие из них относят к эссенциальным (незаменимым) элементам, регулярное поступление которых в организм абсолютно необходимо (табл.).

В периоды интенсивных физических нагрузок характерен отрицательный баланс минералов, так как повышенная экскреция через кишечник и почки превышает их поступление на 24-56% [4, 38]. Величина потерь зависит от направленности и интенсивности физических нагрузок, индивидуального

Таблица – Современная классификация минералов [1]

По жизненной необходимости	
Эссенциальные	Fe, I, Cu, Zn, Co, Cr, Mo, Se, Mn
Условно-эссенциальные	As, B, Br, F, Li, Ni, V, Si
Токсичные	Al, Cd, Pb, Hg, Be, Ba, Vi, Tl
Потенциально токсичные	Ge, Au, In, Rb, Ag, Tl, U, W, Sn, Zr и др.
По иммуномодулирующему эффекту	
Эссенциальные для иммунной системы	Fe, I, Cu, Zn, Co, Cr, Mo, Se, Mn, Li
Иммунотоксичные	Al, As, B, Ni, Cd, Pb, Hg, Be, Vi, Tl, Ge, Au, Sn и др.

состояния, и главное, от состояния питания спортсмена [41]. Поэтому вопрос о роли микро- и макроэлементов в формировании иммунных реакций имеет чрезвычайную важность с позиций использования их в комплексе иммунопрофилактики и иммунотерапии [10]. Наиболее способствует развитию вторичного иммунодефицита у спортсменов дефицит цинка, железа и магния [31, 36].

Цинк наиболее изученный и один из важнейших микроэлементов для иммунной системы спортсмена, так как незаменим для любого звена иммунитета. Минерал является компонентом гормона тимуса, входит в состав Т-клеточных рецепторов (CD3⁺, CD5⁺), рецепторов иммуноглобулинов, некоторых цитокинов и главного комплекса гистосовместимости I и II классов. Цинк стимулирует внутри тимусное развитие Т-клеток, дифференцировку В-лимфоцитов в иммуноглобулин-секретирующие клетки, созревание CD4⁺ и CD8⁺ клеток в культуре *in vitro*, нормализует соотношение основных субпопуляций Т-хелперов, индуцирует синтез интерферона, защищает клетки от апоптоза, может модулировать активность естественных киллеров и участвовать в кальций-зависимых процессах (клеточной активации) [1, 10, 21], активирует систему комплемента [7]. Продукция защитных антител особенно эффективно осуществляется при сочетании цинка с витамином А, поэтому считается, что это эссенциальная (жизненно необходимая) комбинация для иммунной системы [2].

Характерными признаками дефицита цинка являются атрофия тимуса и потеря предшественников Т- и В-лимфоцитов в костном мозге за счет индукции глюкокортикоид-зависимого апоптоза с последующей лимфопенией и иммунодефицитом. Недостаток цинка приводит к ингибированию Th1-ответа иммунной системы (за счет снижения продукции интерферона-γ (IFNγ), фактора некроза опухоли-α (TNFα), интерлейкина-2 при сохранении напряжения синтеза интерлейкина-4, -6, -10 мононуклеарными клетками), угнетению активности

натуральных (NK) и лимфокин-активированных киллеров (LAK-клеток), а также снижению митоген-зависимой пролиферации лимфоцитов, что способствует развитию аутоиммунной патологии [1, 15]. При дефиците минерала нарушается также активность естественного супрессора аутоиммунных процессов простагландина Е и снижается активность молекул главного комплекса гистосовместимости [10].

Дефицит развивается при любых инфекционных и паразитарных заболеваниях, атеросклерозе, артериальной гипертензии, бронхиальной астме и хронических заболеваниях легких, печени, суставов. Этот элемент служит важнейшим промотором противоопухолевого иммунитета, и его недостаток может вызывать развитие болезни Ходжкина, лимфомы и др. [21].

В организме цинк служит составной частью более 80-ти ферментов, необходим для образования эритроцитов и других форменных элементов крови [5]. Катализирует ферменты свободно-радикального окисления лимфоцитов, а также синтез протеазы, участвующей в пролиферации вируса первичного иммунодефицита человека. Входит в состав «zinc-finger protein» (белки, относящиеся к классу факторов транскрипции) и металлотионеина (семейство низкомолекулярных белков с высоким содержанием цистеина, участвуют в защите от интоксикации тяжелыми металлами, обеспечивают защиту от окислительного стресса) [15]. Оказывает выраженное влияние на гормональный статус организма спортсмена, повышает анаболический потенциал (увеличивает продукцию андрогенов и инсулина). Рецептор глюкокортикоидов является цинксодержащим белком, что способствует улучшению нейроэндокринного взаимодействия [4, 8].

Считается, что цинк имеет функции антиоксиданта и способствует действию других соединений с антиоксидантной активностью [31]. Способен корригировать адаптационные механизмы при гипоксемических состояниях, увеличивая емкостные и транспортные способности гемоглобина по отношению к кислороду [5]. Минерал выступает также как активатор ряда ферментов, входит в состав энзимов первого уровня защиты от перекисного окисления липидов, обладает мембраностабилизирующим действием. Физиологические дозы цинка (7×10^6 моль) угнетают выделение гистамина из базофилов и тучных клеток, что связано с его стабилизирующим действием на мембраны клеток при различных аллергических реакциях [21]. Кроме того элемент участвует в биосинтезе белка, нуклеиновых кислот [4]. Пролиферативная активность влияния цинка положительно сказывается на заживлении ран, трофических и инфекционных язв [7].

Дефицит цинка у спортсменів знижує фізичну работоспособність (входить в ряд ензимів, участвующих в энергетическом метаболизме), повышает риск инфекционных и респираторных заболеваний, аллергии, воспалительных заболеваний (снижается активность натуральных киллеров, развивается Т-клеточный дефицит) [32]. Недостаточность отмечена у лиц с atopическим и гиперкератотическим дерматитом, трудно заживающими ранами. Гипоцинкоз проявляется также нарушением координации движений, утратой вкусовых и обонятельных ощущений, нарушением сумеречного зрения, эмоциональными нарушениями (раздражительность, депрессия), диареей, истончением и расслаиванием ногтей [4, 8]. Возможно уменьшение массы тела, исхудание, чешуйчатые высыпания на коже. Часто отмечается снижение уровня инсулина, анемия, ускоренное старение [20].

Кроме постоянных тренировок, дефицит цинка может развиваться при недостатке белка в рационе, болезни почек, системных заболеваниях соединительной ткани (склеродермия, красная волчанка), новообразованиях, приеме гормональных контрацептивов, стероидов, курении [2, 12]. Уровень цинка могут снижать продукты распада тканей, образующиеся при стрессовых ситуациях, инфекционных заболеваниях, травмах [7].

Суточная доза для взрослого физически неактивного человека – 15-20 мг [4, 8], по мнению других авторов, средняя суточная иммунопрофилактическая доза цинка составляет 15-30 мг [2]. У спортсменов потребность в цинке – 30-50 мг в сутки [4]. С пищей при полноценном смешанном питании поступает приблизительно 10-15 мг цинка в день, в организме же усваивается около 20%, остальное выделяется через кишечник [4, 5, 12]. Токсичность цинка очень низкая, однако, дозы, превышающие рекомендованную суточную, могут помешать поглощению меди и снизить концентрацию HDL-холестерола [34].

На украинском спортивно-фармакологическом рынке препараты, содержащие цинк, это Цинкит – драже по 3 мг и шипучие таблетки по 10 мг, Цинкретал – 28 мг; Селцинк – комбинированный препарат, содержащий 0,05 мг селена, 8 мг цинка, 7,2 мг бета-каротина, 35 мг витамина Е, 180 мг аскорбиновой кислоты; а также поливитамины.

Магний необходим для предотвращения инволюции тимуса; нормального функционирования Т- и В-клеток; осуществления межклеточных контактов, в том числе иммунокомпетентных клеток со структурными элементами типа коллагена. Доказано стимулирующее влияние этого элемента на синтез цитотоксических антител [21, 29, 41], активацию системы комплемента по альтернативному

пути [4, 7]. Дефицит повышает чувствительность организма к инфекции, что может быть связано со снижением количества и функциональной активности цитотоксических CD8⁺ лимфоцитов, а также с угнетением гуморального ответа (синтеза IgG, IgM, IgA). Кроме того, при недостатке этого элемента снижается уровень и фагоцитарная активность нейтрофилов и моноцитов крови [7, 21, 41].

Магний участвует во многих физиологических процессах, обеспечивающих нормальную жизнедеятельность организма: в синтезе ферментов (субстрат АТФ, АДФ, креатинкиназы, гексокиназы и др.), прямой активации ферментов, регулировании функции клеточной мембраны (стабилизация клеточных мембран, клеточная адгезия, трансмембранный поток электролитов), антагонизме с кальцием (мышечное сокращение/расслабление, высвобождение нейромедиаторов, возбудимость проводящей системы сердца), в пластических процессах (синтез и катаболизм белка, обмен нуклеиновых кислот и липидов) [5, 19, 41], определяя нормальную работу нервной и сердечно-сосудистой систем [20]. Важен для метаболизма фосфора, натрия, калия, витамина С, хорошо взаимодействует с витамином А [5].

Спортсмены подвержены дефициту минерала в связи с усиленными продолжительными нагрузками, сопровождающимися потерей магния при повреждении мышечных волокон, а также значительной потерей с потом [20, 26], особенно при тренировках в жару и при потреблении неадекватного количества килокалорий [18]. Увеличивается потребность в магнии во время ответственных соревнований, при стрессовых ситуациях. Потеря организмом магния в таких ситуациях адекватна степени физической или эмоциональной нагрузке [5]. Недостаток элемента возникает также при различных заболеваниях внутренних органов (почек, кишечника, сердца, щитовидной железы, печени), при длительном применении больших доз диуретических препаратов, глюкокортикостероидов, антибиотиков [5, 19].

Дефицит сопровождается дестабилизацией клеточных мембран, нарушением клеточной проницаемости иммуноцитов, снижением устойчивости к инфекции, хронической утомляемостью, ухудшением переносимости физических нагрузок, снижением физической работоспособности [5]. Даже при обычных нагрузках (низкой и средней интенсивности) недостаток магния сопровождается повышенной умственной и физической утомляемостью. Поскольку магний является антагонистом кальция, в случае недостатка ионов магния повышается концентрация кальция, а нарушение кальциево-магниевого баланса в организме способствует

кальцифікації судин [19]. Магнієва недостатність обумовлює хаотичне розташування волокон колагену, що є основним морфологічним ознакою дисплазії сполучної тканини [20]. Симптомами дефіциту також є м'язова слабкість, м'язові спазми та судороги, втрата апетиту, нудота, блювота, діарея, нервозність, головний біль, зниження слуху, підвищення артеріального тиску, схильність до утворення тромбів, порушення серцевого ритму, бронхоспазм [5, 7, 8, 19].

Суточна потреба дорослого нетренованого чоловіка – 300-400 мг [5], за даними інших авторів – 270-350 мг [8], спортсменів при інтенсивних тренуваннях – до 550 мг. Інші дослідники вважають, що необхідність у магнії у представників легкої атлетики (біг на середні, довгі та довготривалі дистанції, спортивна ходьба на 20 і 50 км) становить 400-700 мг на день, у велосипедистів (гонки на шосе), лижників (довгі дистанції) – 600-800 мг [9].

Ліки, що використовуються в спортивній медицині: Магне В₆ – таблетки, що містять 48 мг магнію та 5 мг піридоксину гідрохлориду; Магнерот (дієтична добавка) – таблетки по 500 мг (магній оротату дигідрату, що відповідає 32,8 мг магнію). Протипоказанням до прийому є захворювання нирок [4]. Всмоктуванню магнію в організмі заважають великі кількості фосфору, кальцію, вітаміну D. Також значно ускладнюється всмоктування макроелемента з продуктів багатих білками або жирами, тому основну роль у забезпеченні магнієм організму грають овочі, зернові, фрукти та сухофрукти [5].

Железо грає важливу роль у функціонуванні неспецифічної захисту, клітинного та місцевого імунітету. Його значення в імунних процесах визначається його роллю в транспорті електронів, кисню, у формуванні активних центрів окислювально-відновлювальних ферментів. Мінерал необхідний для функціонування фагоцитуючих клітин, натуральних киллерів, синтезу лізоциму, інтерферону, антитіл, що підвищує стійкість до бактерій, вірусів, збудників паразитарних захворювань [4, 5, 10]. Іони заліза беруть участь у системі вільнорадикального окислення в лімфоцитах та нейтрофілах, регулюють рівень мієлопероксидази (за рахунок діяльності ферменту утворюються галогенотримуючі бактеріцидні метаболіти) та генерацію супероксидного аніона [15]. Так, іони заліза в організмі переносять білки сидерофіліни, до яких належать трансферин та лактоферин. Трансферин у невеликих кількостях синтезується

макрофагами та лімфоцитами під впливом інтерлейкінів, а наявність рецептора до трансферину на Т-лімфоцитах асоціюється з активацією проліферативного процесу, по всій ймовірності, за рахунок насичення клітин залізом. Лактоферин є основним білковим компонентом специфічних гранул нейтрофілів [10], який сприяє протіканню гідролітичних процесів та деградації патогена [11].

Біологічна цінність елемента визначається багатогранністю його функцій та незалежністю від інших металів у складних біологічних реакціях. Крім імунної захисту залізо бере участь у процесах проліферації тканин; продукції та видаленні вільних радикалів, являється катализатором реакцій окиснення та гідроксилювання; входить до складу гемоглобіну, беручи участь у транспорті кисню, до складу міоглобіну – у переносі та забезпеченні киснем резервів у м'язах, до складу цитохромів дихальної ланки – у процесах аеробного утворення енергії у всіх клітинах організму [20].

Залізодефіцитні стани призводять до порушення функцій чотирьох найважливіших систем: кроветворення, нервової, імунної та адаптації [21]. Дефіцит виникає при його активному вживанні в ферментативних реакціях, а також при порушенні функціонального стану кісткового мозку [4]. При цьому зменшується концентрація в тканинах макрофагів та гранулоцитів, знижується фагоцитоз, реакція лімфоцитів на стимуляцію антигенами та утворення антитіл, різко падає цитотоксична функція клітин-киллерів, зменшується продукція макрофагами інтерферону, вироблення цитокінів, порушується синтез секреторного компонента іммуноглобуліну А в слизових оболонках носоглотки та шлунково-кишкового тракту, порушується бар'єрна функція слизових за рахунок низької активності ферментів, білків та рецепторів, до складу яких входить залізо [1, 10, 21].

Клінічні ознаки дефіциту мінералу: випадіння волос, ламкість нігтів, сухість шкіри, тріщини в кутах рота, блідість шкірних покривів. Недостаток заліза, як і дефіцит цинку, уповільнює психомоторне розвиток [15]. Довготривале захворювання залізодефіцитною анемією може стати незалежною причиною розвитку вторинного іммунодефіциту, супроводжуваного частими простудними захворюваннями та гнійничковими ураженнями шкіри [4, 8]. Дослідження останнього часу свідчать про те, що у спортсменів, спеціалізуються в різних видах спорту, що вимагають переважно прояву витривалості з тривалими аеробними та аеробно-анаеробними навантаженнями, виникають порушення

обмена железа, и это диктует необходимость проведения соответствующих обследований и фармакологической коррекции [20].

При снижении железа в сыворотке крови падает работоспособность, снижаются спортивные результаты в связи с падением кислородной емкости крови и развитием гипоксии, снижением транспорта и депонирования кислорода в мышце миоглобином, нарушением транспорта электронов в дыхательной цепи цитохромами и цитохром-оксидазой; изменением активности дегидрогеназ и сукцинат-дегидрогеназы [12, 13]. Отмечена также положительная корреляция содержания железа и витаминов В₁ с уровнем IgG у спортсменов [35].

Суточная потребность в железе у мужчин находится в пределах 8,7-10,0 мг, у женщин – 14,8-18,0 мг [4, 8, 12]. У спортсменов суточная потребность составляет, в основном, 20-35 мг, для некоторых представителей циклических видов спорта: бег на средние и длинные дистанции – 30-45 мг, бег на сверхдлинные дистанции и спортивная ходьба на 20 и 50 км – 35-45 мг; лыжный спорт (длинные дистанции) – 30-45 мг; велоспорт (гонки на шоссе) – 30-40 мг [9]. Спортсменкам необходимо учитывать потери железа за менструальный цикл (16-32 мг) и вовремя восстанавливать потери [4].

Профилактика железодефицитных состояний у спортсменов заключается в полноценном питании с потреблением достаточного количества животных белков. Усвоение железа (препаратов железа) снижается при одновременном употреблении молока, яиц, чая [3, 4, 16].

Дополнительно вводить железо в составе комплексных препаратов требуется в условиях перенапряжения, при вторичных иммунодефицитах, при снижении лабораторных показателей, таких как гемоглобин (поздний признак недостаточности железа, проявляется при третьей стадии анемии), гематокрит, сывороточное железо. Препараты, которые назначаются при недостатке – Актиферрин (34,5 мг железа, D,L-серина 35,6 мг;), Гемоферон (40 мг железа, кислоты фолиевой 0,3 мг, цианокобаламина 0,01 мг), Ферретаб (50 мг железа и 500 мкг фолиевой кислоты) и др. При достижении нормальных значений сывороточного железа прием препаратов должен быть продолжен еще не менее 8-ми недель [4]. Однако, необоснованный прием высоких доз может привести к повышенной активности свободных радикалов, приносящих вред всем клеткам организма, сопровождаться болями в желудке, поносами, запорами. Доза около 100 г опасна летальным исходом [12].

Селен – элемент, выполняющий многие защитные функции в организме, а также стимули-

рующий процессы обмена веществ [20, 23, 25]. Селен стимулирует активность естественных киллеров, повышает продукцию интерлейкина-1 и -2, потенцирует клеточный и гуморальный иммунные ответы, подавляет гиперчувствительность немедленного и замедленного типа, модулирует фагоцитарную функцию полиморфноядерных лейкоцитов, а также обеспечивает антиоксидантную защиту мембран клеток и активность ферментов, которые участвуют в метаболизме ксенобиотиков [21], чем повышает защиту от простудных и инфекционных заболеваний [4, 5], активно участвует в долговременном подавлении аутоиммунных и воспалительных реакций. Считается, что он может стать важной лекарственной добавкой при бронхиальной астме, ревматоидном артрите и др. [2]. Элемент входит в состав ряда гормонов и ферментов и, таким образом связан с деятельностью всех органов, тканей и систем; влияет на обмен железа, йода, меди [5]. Важнейшей биохимической функцией селена является участие в построении и функционировании глутатионпероксидазы, глицинредуктазы и цитохрома С – основных антиоксидантных соединений [12, 20, 23, 30]. Глутатионпероксидазы, тиоредоксинредуктазы, тиреоиддейодиназы, а также селенопротеины Р, W, Т, М, относятся к селензависимым белкам, биохимическая роль которых определяется участием в протекании окислительно-восстановительных реакций [6, 25]. Не менее важная роль селена заключается в антагонизме с тяжелыми металлами. Показано его протективное значение при накоплении в организме кадмия, ртути, ванадия [6].

Селен тесно связан с метаболизмом витамина Е, однако, по сравнению с токоферолом, соединения селена обладают большей противooksидательной активностью и действуют в очень низких концентрациях [5]. В отдельных случаях минерал может выполнять функции витамина Е, повышать выработку эндогенных антиоксидантов белковой и липидной природы; в комбинации с витаминами А и Е в значительной степени защищает организм от радиационного облучения. Селен участвует в поддержании функции щитовидной железы, репродуктивной системы, даже относительно небольшое снижение его содержания может привести к существенному снижению антистрессорной, противoinфекционной, противоопухолевой резистентности [5].

Кроме иммунодефицитов различной природы (рецидивирующие бактериальные и грибковые инфекции, которые сопровождаются нарушением антигензависимой пролиферации лимфоцитов, хемотаксиса нейтрофилов, снижением уровня IgA, IgG, IgM, продукции гормонов тимуса) [6], дефицит

минерала часто наблюдается при курении, некоторых формах ожирения, кардиомиопатиях, муковисцидозе, заболеваниях щитовидной железы, очаговой алопеции, опухолях, аутоиммунных и аллергических заболеваниях [21]. Низкое содержание селена может привести и к активации авирулентных штаммов вирусов Коксаки, инфицирование которыми приводит к развитию миокардита [1].

Недостаток элемента у спортсменов ведет к нарушению целостности клеточных мембран, значительному нарушению активности сгруппированных на них ферментов, нарушению метаболизма аминокислот и кетоновых кислот, снижению энергопродуцирующих процессов [20]. При дефиците отмечено также более тяжелое течение вирусных заболеваний; развитие сердечно-сосудистых, эндокринных, онкологических заболеваний, анемичных состояний у спортсменов; нарушение функции печени и поджелудочной железы; преждевременное старение организма, ограничение спортивного долголетия и даже уменьшения продолжительности жизни [2, 4, 5, 8].

К причинам недостаточности селена в организме помимо стресса и физических нагрузок относятся низкое содержание белков и жиров в рационе, нарушение функции печени, дисбактериоз, курение, воздействие радиации и др. [2].

Суточная потребность в селене для взрослых находится в пределах 50-150 мкг [4], по другим данным составляет 20 мкг [8], у спортсменов – 200 мкг [4]. Всемирная организация здравоохранения рекомендует суточный прием от 50 до 200 мкг [12]. Прием препарата лучше сочетать с витаминами А и Е [4, 5] или С и Е для повышения эффективности его действия [12].

Селен наиболее показан спортсменам с аллергией и очагами хронической инфекции [4]. Средняя суточная иммунопрофилактическая доза селена по международным нормам составляет 100-200 мкг, превышать которую, не рекомендуется [2], так как поступление в больших количествах не безопасно – токсическое действие проявляется в дозах 1000-1200 мкг, что может сопровождаться поражением ногтей, волос, кожи, развитием астеноневротического синдрома (неврастении) [4]. Доза более 2 500 мкг (25 мг) приводит к рвоте, боли в животе, выпадению волос [30]. Селен входит в состав препаратов Неоселен (Биоселен), Три-Ви Плюс, Антиоксидантный комплекс, Селцинк.

Йод играет значительную роль в адаптации организма к нагрузкам и работе иммунной системы [4]. Общеизвестно, что йод выполняет свою биологическую роль в организме как составная часть тиреоидных гормонов, посредством которых осуществляется регуляция всех видов обмена ве-

ществ, психического и физического развития, репродуктивной функции, поддержание иммунитета [24, 42]. Известно также, что иммунная система находится под контролем нейроэндокринной регуляции, среди элементов которой одно из ведущих мест занимают гормоны щитовидной железы. В экспериментах *in vivo* и *in vitro* установлено, что трийодтиронин и тироксин способны изменять реакции как адаптивного, так и врожденного иммунитета. Показано их стимулирующее действие на антителогенез и реакцию гиперчувствительности замедленного типа [22]. До 80% йода концентрируется в щитовидной железе, однако клетки иммунной системы также используют этот элемент. Так, нейтрофилы осуществляют хемотаксис и бактерицидное действие с помощью йодидов и оксидидов (активность внутриклеточной миелопероксидазы). Установлено, что спектр лейкоцитов периферической крови, уровень иммуноглобулинов, СЗ и С4 компонентов комплемента, ряд белков острой фазы и их микрогетерогенность (гетерогенный характер углеводных остатков гликопротеинов – большинства белков острой фазы, формирующий-ся в процессе гликозилирования) с высокой достоверностью зависят от йодной обеспеченности организма [14, 42].

Нехватка йода связана с поражением многих органов и систем: иммунной (развитие вторичного иммунодефицита), нервной (раздражительность, подавленное состояние; сонливость), сердечно-сосудистой (прогрессирование атеросклероза, аритмии, повышение артериального давления), кроветворной (снижение уровня гемоглобина), костно-мышечной (слабость, мышечные боли), мочевыделительной (нарушение водно-электролитного обмена), органов дыхания (отечность дыхательных путей, развитие хронического бронхита), репродуктивной (нарушение менструальной функции) [5]. При этом снижаются физическая работоспособность и адаптационные возможности [4].

Суточная норма для взрослого человека составляет 50-100 мкг, при интенсивных занятиях спортом доза возрастает до 200-250 мг [4]. Токсичность йода умеренная, безопасный верхний уровень суточной дозы не должен превышать 17 мкг на килограмм веса человека, т.е. не более 1000 мкг на среднестатистического взрослого. Однако суточные дозы йода должны быть не более 250 мкг, если только за приемом этого препарата не наблюдает специалист [12].

При традиционном питании поступление йода с пищей составляет около 50 мкг в день. Для предупреждения дефицита спортсменам необходимо потреблять: йодированную соль, достаточное количество морепродуктов в рационе питания, БАД

Йод-актив (таблетки, содержащие 50 мкг йода, встроенного в молекулу молочного белка) [4].

Препараты йода назначают при лабораторно доказанном нарушении функции щитовидной железы: снижении концентрации соматотропного гормона (СТГ), трийодтиронина (Т3), тироксина (Т4), росте тиреотропного гормона (ТТГ); при снижении уровня гормонов в период соревнований по сравнению с подготовительным (закономерная адаптационная реакция – повышение гормонов). Для лечения назначаются Йодид-Фармак (100 мкг и 200 мкг йода в таблетках), его аналог Калий-Йодид 100 мкг и 200 мкг; курс приема – 2 месяца. Противопоказаниями являются: гиперфункция щитовидной железы, тахикардия и аритмия невыясненного генеза. С осторожностью такие препараты назначаются при дерматитах [4], так как йод может быть причиной ухудшения протекания болезни [12]. Также важно учитывать, что повышенное поступление йода в организм усиливает антигенные свойства белков и увеличивает вероятность развития аутоиммунных процессов, в частности аутоиммунного тиреоидита [14, 28, 40]. Спиртовые растворы йода непригодны для профилактики йододефицита, их применение внутрь категорически запрещено [5].

Заключение. Таким образом, иммунонутриенты имеют огромное значение в работе как иммунной системы, так и других систем организма спортсмена, что обусловлено их участием во всех физиологических и патологических процессах. Однако следует учитывать, что влияние этих элементов на иммунный ответ носит неоднозначный характер [27, 31, 32]. Избыточное содержание минералов в организме неблагоприятно отражается на состоянии иммунитета, приводя к подавлению многих функций. Так, повышенные концентрации цинка ассоциируются с дефицитом CD16⁺ клеток и снижением концентрации интерлейкина-2 [7]. Избыток

цинка и железа оказывает супрессивное действие на клеточное звено иммунитета и снижает неспецифическую резистентность организма, в частности, генерацию супероксида нейтрофилами; повышает риск развития иммунодефицитного состояния, сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний [15]. Чрезмерное количество железа нарушает фагоцитоз, снижает бактерицидную активность крови, повышает риск развития тяжелых инфекций. Поступление с пищей большого количества хорошо растворимых солей железа способствует росту бактерий в кишечнике, которые могут, проникнув в кровоток, вызвать иммунный ответ и даже способствовать аутоиммунизации [21]. Количество и функциональная активность лимфоцитов при избытке или дефиците микроэлементов определяется напряженностью метаболических путей, фазой клеточного цикла и интенсивностью контаминации бактериальными или вирусными антигенами [15]. Поэтому одним из важнейших принципов профилактики иммунодефицитных состояний является комбинированное применение минеральных и витаминно-минеральных препаратов, что дает возможность одновременного повлиять на несколько различных биологических процессов в организме [12]. Дополнительное назначение одного или нескольких минералов является необходимым при возникновении лабораторно и клинически доказанных нарушений в иммунной системе, состояниях перенапряжения, нарушений того или иного вида обмена или необходимости воздействия на течение анаболических и восстановительных процессов. Выбор препаратов должен быть основан на преимущественном влиянии отдельных элементов на определенное звено обмена веществ, а продолжительность приема и доза находится в прямой зависимости от степени их дефицита и медицинских показаний.

References

1. Abaturov AE. Vitamin D-zavisimaja produkcija antimikrobnih peptidov. Zdorov'e rebenka [Internet], 2012, 1 (36). Available from: <http://www.mif-ua.com/archive/article/26038> [Russian]
2. Bojko N. *Na strazhe zdorov'ja*. M: Rodnaja strana, 2014, 240 s. [Russian]
3. Vdovenko NV, Ivanova AM., Loshkar'ova EO. Praktichni rekomendacii shhodo profilaktiki ta korekcii deficitu zaliza v organizmi sportmeniv. *Pedagogika, psihologija ta mediko-biologichni problemi fizichnogo vihovannja i sportu*. 2015; 1: 12–6. [Russian]
4. GavriloVA EA. *Stressornyj immunodeficit u sportmenov*. M: Sovetskij sport, 2009, 192 s. [Russian]
5. Gorbachev VV, Gorbacheva VN. *Vitaminy, mikro- i makrojelementy*. Mn: Knizhnyj dom; Interpresservis, 2002, 544 s. [Russian]
6. Gromova OA, Gogoleva IV. Selen — vpechatljajushhie itogi i perspektivy primenenija. *Medicina neotlozhnyh sostojanij* [Intrnet]. 2010; 6 (31). Available from: <http://www.mif-ua.com/archive/article/15140>. [Russian]
7. Dobrodeeva LK, Dobrodeev KG. *Immunomodulatory rastitel'nogo proishozhdenija*. Arhangel'sk: Arhang gos tehn un-t, 2008. 294 s. [Russian]
8. Dokuchaeva GN. *Biologicheski aktivnye dobavki: zdorov'e immunnnoj sistemy*. M: JeNAS-Kniga, 2007. 120 s. [Russian]

9. Znachenie vitaminov, mineral'nyh i biologicheski aktivnyh veshhestv v pitanii sportsmenov [Internet]. Available from: <http://eat-info.ru/healthy-nutrition/sport-i-pitanie/9-2-znachenie-vitaminov-mineralnykh-i-biologicheski-aktivnykh-veshchestv-v-pitanii-sportsmenov.php> [Russian]
10. Kudrin AV, Skal'nyj AV, Zhavoronkov AA, i dr. *Immunofarmakologija mikrojelementov*. M: KMK, 2000. 537 s. [Russian]
11. Kazmirchuk VE, Koval'chuk VE. *Klinichna imunologija i alergologija*. Vinnycja: Nova Knyga, 2006. 528 s. [Ukrainian]
12. Kulinenkov DO, Kulinenkov OS. *Spravochnik farmakologii sporta*. M: Sovetskij sport, 2012. 464 s. [Russian]
13. Ljuboshenko T, Ljapin V. *Rol' pishhevyh i biologicheski aktivnyh dobavok v sisteme podgotovki sportsmena*. M: Sib-GUFG, 2011. 107 s. [Russian]
14. Ljalikov SA, Sobeska M, Gavrilik LL. i dr. Jod kak faktor modificirujushhij immunitetu. *Immunopatologija, allergologija, infektologija*. 2004; 2: 63–7. [Russian]
15. Martynova EA, Morozov IA. Pitanie i immunitet: rol' pitaniya v podderzhanii funkcional'noj aktivnosti immunnoj sistemy i razvitiu polnocennogo immunного otveta. *Rossijskij zhurnal gastrojenterologii, gepatologii, koloproktologii*, 2001; XI (4): 28–38. [Russian]
16. Nasolodin VV, Voronin SM, Zajceva IP, Gladkih IP. Profilaktika zhelezodeficitnyh sostojanij u sportsmenov vysokoj kvalifikacii. *Gigiena i sanitarija*. 2006; 2: 44–7. [Russian]
17. Rahmanov RS, Kuznecova LV, Blinova TV i dr. Jekologozavisimaja vitaminno-mineral'naja nedostatochnost' organizma sportsmenov. *Gigiena i sanitarija*. 2014; 93 (2): 70–3. [Russian]
18. Rozenbljum KA. *Pitanie sportsmenov: rukovodstvo dlja professional'noj raboty s fizicheski aktivnymi ljud'mi*. K: Olim literatura, 2014. 536 s. [Russian]
19. Trisvetova EL. Magnij v klinicheskoy praktike. *Racional'naja farmakoterapija v kardiologiiu*. 2012; 8 (4): 545–53. [Russian]
20. Troegubova NA, Rylova NV, Samojlov AS. Mikronutrienty v pitanii sportsmenov. *Prakticheskaja medicina*. 2014; 1 (77): 46–9. [Russian]
21. Frolova TV, Ohapkina OV. Rol' disbalansa mikro- i makrojelementov v formirovanii hronicheskoy patologii u detej. *Perinatologija i pediatrija*. 2013; 4 (56): 127–32. [Russian]
22. Chenchak VA. Osobennosti dejstvija tiroksina na immunnuju sistemu. *Mezhdunarodnyj studencheskij nauchnyj vestnik*. 2017; 3: 38–9. [Russian]
23. Baltaci AK, Mogulkoc R, Akil M, Bicer M. Selenium - its metabolism and relation to exercise. *Pakistan journal of pharmaceutical sciences*. 2016; 29 (5): 1719–25.
24. Bilal MY, Dambaeva S, Kwak-Kim J, et al. A role for iodide and thyroglobulin in modulating the function of immune cells. *Frontiers in immunology*. 2017; 15 (8): 1573. DOI: 10.3389/fimmu.2017.01573
25. Brown KM, Arthur JR. Selenium, selenoproteins and human health: a review. *Public Health Nutrition*. 2001; 4 (2B): 593–99.
26. Buyukyazi G, Kutukculer N, Kutlu N, et al. Differences in the cellular and humoral immune system between middle-aged men with different intensity and duration of physically training. *The Journal of sports medicine and physical fitness*. 2004; 44 (2): 207–14.
27. Calder P, Kew S. The immune system: a target for functional foods? *The British journal of nutrition*. 2002; 88 Suppl 2: S 165–77.
28. Ehlers M, Thiel A, Papewalis C, et al. Enhanced iodine supplementation alters the immune process in a transgenic mouse model for autoimmune thyroiditis. *Thyroid*. 2014; 23 (5): 888–96. DOI: 10.1089/thy.2013.0495
29. Galland L. Magnesium and immune function: an overview. *Magnesium*. 1988; 7 (5-6): 290–9.
30. Gleeson M, Bishop N. Elite athlete immunology: importance of nutrition. *International journal of sports medicine*. 2000; Suppl 1: S44–50.
31. Gleeson M, Nieman DC, Pedersen BK. Exercise, nutrition and immune function. *Journal of sports sciences*. 2004; 22 (1): 115–25. <https://doi.org/10.1080/0264041031000140590>
32. Gleeson M. Immunological aspects of sport nutrition. *Immunology and cell biology*. 2016; 94 (2): 117–23. DOI: 10.1038/icb.2015.109
33. Gravina L, Ruiz F, Diaz E, et al. Influence of nutrient intake on antioxidant capacity, muscle damage and white blood cell count in female soccer players. *Journal of the International Society of Sports Nutrition*. 2012; 19 (1): 32. <https://doi.org/10.1186/1550-2783-9-32>
34. Haymes EM. Vitamin and mineral supplementation to athletes. *International journal of sport nutrition*. 1991; 1 (2): 146–69. <https://doi.org/10.1123/ijns.1.2.146>
35. Kim SH, Kim HY, Kim WK, Park OJ. Nutritional status, iron-deficiency-related indices, and immunity of female athletes. *Nutrition*. 2002; 18 (1): 86–90. [https://doi.org/10.1016/S0899-9007\(01\)00663-3](https://doi.org/10.1016/S0899-9007(01)00663-3)
36. König D, Weinstock C, Keul J, et al. Zinc, iron, and magnesium status in athletes—influence on the regulation of exercise-induced stress and immune function. *Exercise immunology review*. 1998; 4: 2–21.
37. Maggini S, Wintergerst E, Beveridge S, Horning D. Selected vitamins and trace elements support immune function by strengthening epithelial barriers and cellular and humoral immune responses. *The British journal of nutrition*. 2007; 98 (Suppl 1): S 29–35.

38. Milašius K, Loseva L, Krupskaja T, Anufrik S. Concentration of macro- and microelements in physically active students hair under the influence of multivitamins and minerals intake. *Sporto mokslas (Sport Science)*. 2017; 4 (90): 59–67.
39. Nieman D.C. Immunonutrition support for athletes. *Nutrition review*. 2008; 66, 6: 310–20.
40. Sundick RS. Iodine in autoimmune thyroiditis. *Immunology series*. 1990; 52: 213–28.
41. Tam M, Gómez S, González-Gross M, Marcos A. Possible roles of magnesium on the immune system. *European Journal of Clinical Nutrition*. 2003; 57: 1193–7. DOI:10.1038/sj.ejcn.1601689
42. Venturi S, Venturi M. Iodine, thymus, and immunity. *Nutrition*. 2009; 25 (9): 977–9. DOI: 10.1016/j.nut.2009.06.002

УДК 341.735.-613.2:796.615.577

МІНЕРАЛИ ЯК ІМУНОНУТРИЄНТИ В ПРАКТИЦІ ПІДГОТОВКИ СПОРТСМЕНІВ

Вінничук Ю. Д.

Резюме. В оглядовій статті розглянута можливість профілактики і лікування вторинних імунодефіцитів за допомогою препаратів мінералів в практиці підготовки спортсменів, оскільки імунодефіцити крім порушень імунних параметрів характеризуються дефіцитом необхідних харчових пластичних речовин, а саме мінеральні речовини, вітаміни, мікроелементи. Надана характеристика біологічних властивостей цинка, заліза, магнія, селена, йода як найважливіших мікронутрієнтів, що приймають участь в реакціях імунного захисту спортсменів високої кваліфікації, а також їх роль у збереженні здоров'я і спортивної результативності. Висвітлена симптоматика недостатності зазначених мінералів та їх необхідні добові дози для спортсменів. Показаний неоднозначний характер впливу макро- і мікроелементів на імунну відповідь при необґрунтованому вживанні високих доз мінералів. Представлені препарати окремих мінералів, вітаміно-мінеральні комплекси, дієтичні добавки та принципи їх використання в умовах інтенсивних фізичних навантажень, а також при діагностованих імунодефіцитних станах у спортсменів.

Ключові слова: спорт вищих досягнень, вторинний імунодефіцит, мінерали, мікронутрієнти.

UDC 341.735.-613.2:796.615.577

Minerals as Immunonutrition in Sport Practice

Vinnichuk Yu. D.

Abstract. In this review represented possibility to prevention secondary immunodeficiency disorders via minerals preparations applied to athletes along sports practice.

The training process of athletes includes high-intensity training loads, which is accompanied by the intensity of metabolic processes, an increase of energy, vitamins and minerals intake. Inorganic ions are particularly in demand by the immune system, as they are part of biologically active substances (enzymes, hormones, vitamins, etc.). All mineral elements are directly or indirectly involved in the processes of regulation of metabolism, they must be received via food or drugs intake.

Immunodeficiencies with exercise-induced immune changes are characterized by food plastic substances deficiencies, including minerals, vitamins, and microelements deficiency. The markers of minerals zinc, iron, magnesium, selenium and iodine as the most important micronutrients participating in the immune defense reactions of high-qualified athletes, and their role in maintaining health and athletic performance are given. However, immune processes are often being disturbed not only by lack of minerals, but by their surplus or misbalance as well. The symptomatology of deficiency of the specified minerals and their necessary daily doses for use was shown. The negative effects of unreasonably high doses of individual minerals on the immune response also was shown. Minerals preparations, vitamin-mineral complexes, dietary supplements and the principles of their use at the intense physical training, and diagnosed immunodeficiency also presented.

Keywords: record-higher sport achievements, secondary immunodeficiency, minerals, micronutrients.

Стаття надійшла 26.02.2018 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

ТЕОРЕТИКО-МЕТОДИЧНІ АСПЕКТИ ФІЗИЧНОГО ВИХОВАННЯ І СПОРТУ

DOI: 10.26693/jmbs03.03.257

УДК 615.825:616.8-009.11-053.3

Єжова О. О.¹, Ольховик А. В.¹, Мордвінова І. В.²

КІНЕЗІОТЕЙПУВАННЯ У КОМПЛЕКСНІЙ ПРОГРАМІ ФІЗИЧНОЇ ТЕРАПІЇ ДІТЕЙ ІЗ ГЕМІПАРЕЗОМ ВІКОМ 5–7 РОКІВ

¹Сумський державний університет, Україна

²Сумський державний педагогічний університет ім. А. С. Макаренка, Україна

alina.mordvinowa@gmail.com

У статті запропоновано алгоритм кінезіотейпування для дітей з геміпарезом віком 5-7 років у комплексній фізіотерапевтичній програмі та перевірено ефективність його включення до традиційних засобів і методів. Головними засобами фізичної терапії дітей з геміпарезом віком 5-7 років є: кінезіотерапія, гідрокінезіотерапія, лікувальний масаж, іпотерапія, фізіотерапія. Запропонований алгоритм кінезіотейпування в комплексній програмі фізичної терапії довів свою ефективність: у дітей з'являлася змога утримувати весь корпус тіла при повній вертикалізації у правильному положенні; спостерігали розворот стоп і колін назовні; збільшилася площа опори стопи, покращилася хода.

Ключові слова: дитячий церебральний параліч, геміпарез, комплексна програма фізичної терапії, кінезіотейпування, діти 5-7 років.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Наукова робота проведена у рамках НДР «Теоретико-методичні засади професійної підготовки майбутніх фахівців з фізичної реабілітації в умовах медичних ВНЗ», № державної реєстрації 0116U005660.

Вступ. Проблеми фізичної терапії дітей із ДЦП присвячені роботи багатьох учених, як вітчизняних, так і зарубіжних. Розроблені програми фізичної терапії із використанням кінезіотерапії, фізіотерапевтичних процедур, лікувального масажу, тощо, які вирішують питання підвищення рухової активності, фізичного та психічного розвитку, соціальної адаптації дітей з ДЦП (Сермєєв, Ефіменко, 1991;

Герцен, Лобенко, 2001; Reedman, Boyd, Sakzewski, 2017) [3, 5, 26]. Наприклад, Немкова (2013) досліджувала застосування методу динамічної пропріоцептивної корекції з використанням спеціального костюма, основне завдання дослідження було спрямоване на зменшення спастичності м'язів і гіперкінезів, поліпшення вертикальної стійкості та орієнтування у просторі, корекцію пози пацієнта. Відновна терапія Соколовського (2005) сприяє ефективному зняттю спастичності й збільшенню амплітуди рухів в суглобах [15, 18].

Проведені попередні дослідження присвячені, переважно, реабілітації дітей з наслідками диплегічної форми ДЦП, актуальною залишається проблема комплексної терапії дітей з геміпаретичною формою та пошук для цього нових ефективних засобів і методів.

Вважаємо, що необхідно звернути увагу на поширення методу кінезіотейпування у реабілітації дітей [12, 13]. Мета кінезіотейпування передбачає надання стабільності у м'язах і суглобах, без обмеження діапазону їх рухів. У його основу покладено застосування механізмів координації рухів, регуляції больової чутливості, мікроциркуляції й функціонування лімфатичної системи, що модифікуються за допомогою апікацій кінезіотейпування [6].

Застосування цього методу у фізичній терапії дітей з ДЦП вимагає додаткових досліджень, зокрема, для дітей з геміпарезом віком 5-7 років.

Мета дослідження – розробити алгоритм застосування кінезіотейпування для дітей з геміпарезом віком 5-7 років у традиційній комплексній

фізіотерапевтичній програмі та перевірити ефективність його включення.

Завдання: 1. Розробити алгоритм застосування кінезіотейпування для дітей з геміпарезом віком 5-7 років. 2. Експериментально перевірити ефективність комплексної програми фізичної терапії з кінезіотейпуванням для дітей з геміпарезом віком 5-7 років.

Об'єкт дослідження – процес фізичної терапії дітей з геміпарезом.

Методи дослідження: теоретичний аналіз, систематизація і узагальнення науково-методичних джерел, соматометрія, антропометрія, гоніометрія, тест Ловетта.

Матеріали і методи дослідження. Дитячий церебральний параліч – це важке захворювання головного мозку та периферичної нервової системи, яке проявляється в різних психомоторних та аналітичних порушеннях, що супроводжуються дефектами розвитку рухів або когнітивної сфери, мови, сенсорних систем людини тощо [4, 5].

Дитячий церебральний параліч може проявлятися різними симптомами, залежно від того, яка саме зона головного мозку дитини була пошкоджена. Захворювання налічує декілька основних видів: спастична диплегія (хвороба Літтла) – реєструється у 40% дітей, хворих на ДЦП; стонічно-астатична форма ДЦП – наслідок ураження мозку в дитини; подвійна геміплегія – ураження великих півкуль мозку, що призводить до ригідності м'язів гіперкінетична форма ДЦП – ураження підкіркових ділянок мозку; геміпаратична форма ДЦП – виникає внаслідок ураження кіркових та підкіркових ділянок однієї півкулі мозку, що проявляється геміпарезом кінцівок однієї сторони тулуба [7, 8].

Рухові розлади в дітей з церебральним паралічем обумовлені дією різних чинників, які безпосередньо пов'язані із специфікою захворювання та відзначаються такими порушеннями: зміна тону м'язів (спастичність, гіпертонус, гіпотонус, ригідність м'язів) обмеженість чи неспроможність виконати довільні та насильницькі рухи; порушення рівноваги та інших координаційних здібностей; відчуття руху (кінестезія); недостатній розвиток ланцюгових настановних розгинальних рефлексів - статокінетичних рефлексів; мимовільні споріднені рухи (синкінезії), що супроводжують виконання основного руху чи рухової дії; патологічні тонічні рефлекс - позотонічні рефлекс, що належать до вроджених безумовних рухових автоматизмів, у дітей з ДЦП виявляються і в більш пізньому віці [9, 10, 17, 24].

У залежності від прояву та поєднань порушень виокремлюються різні ступені рухових розладів. Тяжка ступінь ураження характеризується тим, що

дитина самостійно пересувається із значними труднощами, лише частково оволодіває навиками самообслуговування. Для середнього ступеня характерним є здатність самостійно пересуватися тільки на невеликі відстані, володіють навиками самообслуговування, які разом з тим, недостатньо автоматизовані й координовані при диференціюванні параметрів рухів. Легка ступінь ураження характеризується здатністю дитини самостійно пересуватися на великі відстані, сформованістю на достатньому рівні навиків самообслуговування, але значна кількість рухових дій виконується неефективно з точки зору біомеханіки, що пов'язано з психомоторними і морфофункціональними структурними дефектами нервово-м'язового апарату [11, 16].

Як свідчить аналіз різноманітних програм і методик фізичної терапії дітей з геміпарезом для розроблення комплексної програми фізичної терапії важливим є дотримання провідних принципів фізичної терапії: ранній початок фізіотерапевтичних заходів; безперервність; комплексність; індивідуальність фізіотерапевтичних заходів; необхідність фізіотерапії у колективі [2, 19].

Використання принципів фізіотерапії буде залежати від: особливостей патоморфологічного статусу і клінічних проявів захворювання, а також реабілітаційного режиму і етапу відновного лікування. Фізіотерапевтичне лікування комплексне і включає засоби ортопедичного, логопедичного лікування, апаратної фізіотерапії, кінезіотерапії, гідрокінезіотерапії, кінезіотейпування [20, 21, 27].

Нашу увагу привернули діти з геміпарезом віком 5-7 років з правобічним геміпарезом (4 дівчинки і 1 хлопчик).

На основі аналізу методик фізичної терапії розроблений алгоритм застосування кінезіотейпування для дітей з геміпарезом віком 5-7 років у комплексній програмі фізичної терапії для дітей з ДЦП.

До початку проведення заходів фізичної терапії було проаналізовано історію хвороби, анамнез життя, функціональний стан дітей за даними лікарських обстежень.

Для розв'язання поставлених завдань у ході дослідження використовували теоретичний аналіз й узагальнення даних науково-методичної та спеціальної літератури, що проводили з метою виявлення точок зору, які стосуються загальних положень організації та проведення фізіотерапевтичного процесу серед дітей 5-7 років з геміпарезом. Застосування зазначеного методу дослідження дозволило отримати та проаналізувати поширеність геміпарезу серед даного контингенту осіб. Проаналізовано існуючі напрацювання в галузі фізичної терапії для розв'язання цієї проблеми та виявлено найбільш ефективні з-поміж них.

Серед науково-методичних джерел були монографії, навчально-методичні посібники, збірники наукових праць щодо організації занять із фізичної терапії з названим контингентом осіб, праці, які тісно пов'язані з неврологією, анатомією, реабілітаційною медициною, фізичною терапією, ерготерапією тощо.

Аналіз науково-методичних джерел дозволив визначити напрямки роботи й теоретично обґрунтувати рівень дослідження названої проблеми: узагальнити виявлені дані, що стосуються перебігу геміпарезу у дітей 5-7 років, методів фізичної терапії даного контингенту осіб; отримати дані про сучасні ефективні програми фізичної терапії, виявити їхні позитивні сторони та недоліки і, таким чином, довести потребу в їх удосконаленні; сформулювати завдання дослідження та знайти шляхи їх розв'язання.

У результаті проведеного аналізу наукової та спеціальної літератури встановлено, що проблема фізичної терапії дітей з геміпарезом потребує подальшого розроблення.

Антропометричне дослідження (визначення довжини та ваги тіла) проводили за репрезентованими працями А. R. Frisancho [25]. Вимірювання проводили ростоміром (В. П. Мурза) три рази протягом дослідження, що дало можливість визначити динаміку змін кожної дитини [14].

Вагу тіла (А. R. Frisancho) визначали медичними терезами із точністю до 100 грамів.

Оцінку рухових функцій необхідна для створення комплексу кінезіотерапії та гідрокінезіотерапії, які відповідали руховим можливостям дитини на даний момент. Для визначення рухових функцій використовували п'ятибальну систему – тест Ловетта. За даними тесту оцінювали рівень рухових обмежень обсягу активних рухів у дітей: 1) 1 бал – відсутність 10% нормального обсягу рухів; 2) 2 бали – 25% нормального обсягу рухів; 3) 3 бали – 50% нормального обсягу рухів; 4) 4 бали – 75% нормального обсягу рухів; 5) 5 балів – відповідність норми руху [22].

Амплітуда рухів визначали у градусах (гоніометром) чи у відсотках стосовно максимального об'єму рухів і нормальної сили м'язів (100%, 75%, 50%, 25%) [22] (табл. 1).

Математична обробка та аналіз отриманих у ході дослідження числових даних проводили з використанням методів математичної статистики з розрахунками: середнього арифметичного, рівня значущості. Відмінність між групами, що розподіле-

Таблиця 1 – Середня рухливість в деяких суглобах кінцівок, градуси від вихідного положення

Суглоб /рух	Згинання – розгинання	Приведення – відведення	Внутрішня – зовнішня ротація
1. Плечовий	180-60	0-180	90-90
2. Ліктьовий	145-0	-	-
3. Промежево-ліктьовий	-	-	90-90
4. Промежево-зап'ястковий	90-80	20-45	-
5. Кульшовий	-	-	-
6. Колінний	125-15	10-45	45-45
7. Гомілковостопний	45-20	-	-

ні за нормальним законом, оцінювали за параметричним критерієм Ст'юдента [1, 23].

Частина найпростішої математичної обробки виконували на калькуляторі Assistant AC-1125. В основному математична обробка здійснювалася на ПК з використанням стандартного статистичного пакета STATISTICA 10. Для первинної підготовки таблиць та проміжних розрахунків використовувався пакет Microsoft Excel 2010.

Завдяки проведеним розрахункам було отримано достовірну та різносторонню інформацію щодо особливостей перебігу геміпарезу у дітей 5-7 років, що дозволило розробити комплексну програму фізичної терапії та оцінити її ефективність.

Дослідження виконані з дотриманням основних положень «Правил етичних принципів проведення наукових медичних досліджень за участю людини», затверджених Гельсінською декларацією (1964-2013 рр.), ІСН GCP (1996 р.), Директиви ЄЕС № 609 (від 24.11.1986 р.), наказів МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р., № 944 від 14.12.2009 р., № 616 від 03.08.2012 р. Від родичів кожного пацієнта отримана інформована згода на участь у дослідженні.

Результати дослідження та їх обговорення.

Дослідження проводилося протягом січня-грудня 2017 р. на базі Одеського благодійного фонду реабілітації дітей-інвалідів «Майбутнє» та Сумського обласного центру соціальної реабілітації дітей-інвалідів.

Дослідження виконано в декілька етапів: підготовчий – аналіз програм фізичної терапії дітей з ДЦП, розроблення алгоритму комплексної програми фізичної терапії дітей з ДЦП (січень-лютий 2017 р.), основний – застосування алгоритму комплексної програми фізичної терапії дітей з ДЦП з індивідуальними корекціями (березень-вересень 2017 р.), заключний – аналіз результатів дослідження та оцінювання ефективності запропонованої комплексної програми фізичної терапії дітей з геміпарезом в умовах реабілітаційного центру (жовтень-грудень 2017 р.).

До кожного з етапів комплексної програми фізичної терапії для дітей з геміпарезом були включені кінезіотерапія, масаж та кінезіотейпування, крім цього добиралися засоби фізичної терапії відповідно до завдань етапу.

Протягом всього періоду дослідження проводили соматометрію (вимірювання ваги, зросту, гоніометрію та тест Ловетта). Антропометричні показники вимірювалися на початку та наприкінці виконання комплексної програми фізичної терапії. За квітень-вересень комплексна програма фізичної терапії проводилася чотири рази: на базі Одеського благодійного фонду реабілітації дітей-інвалідів «Майбутнє» протягом 10 днів (1 раз) та на базі обласного центру соціальної реабілітації дітей-інвалідів протягом 10 днів (3 рази). Перерва між застосуванням комплексної програми фізичної терапії складала 5 тижнів. Гоніометрія виконувалася частіше, залежно від застосування кінезіотейпів.

Під час соматоскопічного огляду учасників дослідження виявлено зміщення центру ваги тіла вперед, асиметрію надпліч та крил тазу, спастичність м'язів верхніх кінцівок та послаблення сили м'язів з правої сторони та ознаки сколіотичної постави.

Як свідчать дані гоніометричного дослідження у дітей 5-7 років спостерігали відхилення від норми при рухах у таких суглобах: у розгинанні плечового суглоба, променево-зап'ясткового – згинання та розгинання, кульшовому – розгинання. Отже, рухливість дітей-реабілітантів потребує корекції засобами фізичної терапії.

Для корекції центру ваги тіла реабілітантам до початку реалізації комплексної програми фізичної терапії було призначено ортопедичне взуття, яке повинно зміщувати стопу до ділянки гомілковостопних суглобів.

Використання ортопедичного взуття тривало 3-4 роки. Проте на початку обстеження ми зазначили, що центр ваги тіла дитини ще більше зміщується вперед. Уважаємо, що це відбувається у зв'язку із розтягуванням ахілового сухожилка і задньої групи м'язів гомілки під час носіння ортопедичного взуття. Таке розтягнення призводить до стимуляції пропріорецепторів задньої групи м'язів гомілки та стегна, що сприяє відповідному підвищенню тону м'язів. Під час ходіння дитина рефлекторно згинає ноги в колінних суглобах, що забезпечує хоча б мінімальне зменшення довжини задньої групи м'язів гомілки та стегна і зниження збудливості відповідних моторних центрів ЦНС. Отже, за реалізації такого механізму (ізолюване згинання в колінних суглобах), центр ваги будь-якої людини завжди буде подаватися уперед. Крім того, щоб поєднати центр ваги з віссю опори, в організмі згинаються кульшові суглоби і тулуб нахилиється вперед.

Когнітивний розвиток дітей відповідає віковому періоду (за даними скринінгу лікаря-невролога).

Як вже зазначалося, комплексна програма фізичної терапії була розрахована на шість місяців та поділена на чотири етапи.

Головні завдання програми полягали в: а) корекції порочних установок опорно-рухового апарату (кінцівок, відділів хребетного стовпа та ін.) шляхом подолання спастичності окремих м'язових груп; б) покращення рухливості у суглобах правої сторони тіла; в) нормалізація тону м'язів; г) формування гіпертрофії певних груп м'язів (посилення розвитку групи м'язів, яка вимушена взяти на себе функції послабленої); д) поліпшення діяльності серцево-судинної, дихальної та інших систем організму; е) розвиток вестибулярних і антигравітаційних реакцій, стато-динамічної стійкості (рівноваги); є) формування різних опорних реакцій рук і ніг; ж) загальна релаксація організму і окремих його кінцівок та ін.

До комплексної програми фізичної терапії на базі Одеського обласного благодійного фонду реабілітації дітей-інвалідів «Майбутнє», були включені такі засоби: лікувальний масаж №10, кінезіотерапія №10, гідрокінезіотерапія №10, механотерапія правої руки та ноги №10, локосистема №10 та кінезіотейпування №1.

До комплексної програми фізичної терапії на базі Сумського обласного центру соціальної реабілітації дітей-інвалідів були включені такі засоби: масаж №10, кінезіотерапія №10, гідрокінезіотерапія №10, рефлексотерапія №10, парафінотерапія №10. Кінезіотейпування № 2 проводили наприкінці курсу парафінотерапії.

Повторний курс фізичної терапії включав: масаж №10, кінезіотерапія №10, іпотерапія №10, рефлексотерапія №10, електрофорез спини №10, кінезіотейпування №3.

Останній курс комплексної фізичної терапії складався із: масажу №10, кінезіотерапії №10, гідрокінезіотерапії №10, рефлексотерапії №10, парафінотерапії №10. Кінезіотейпування № 2 проводили наприкінці курсу парафінотерапії (**табл. 2**).

Кінезіотейпування дітей-реабілітантів на всіх етапах програми проводилося за єдиним алгоритмом. Алгоритм кінезіотейпування передбачає визначення тону м'язів та добору відповідної м'язової техніки та визначення порушення руху у суглобі та добору місця накладання тейпу.

1. М'язова техніка – стимулюючий тейпінг м'язів плечового поясу (трюхголовий м'яз плеча, ліктьовий м'яз, надостовий та підостовий м'яз, малий круглий м'яз; мета – стимуляція зовнішньої ротації плеча), натягнення тейпа на перших сеансах 20-30% від максимального.

Таблиця 2 – Порівняльна характеристика засобів фізичної терапії протягом 4 курсів комплексної програми фізичної терапії

Засоби	1 курс	2 курс	3 курс	4 курс
лікувальний масаж	+	+	+	+
кінезіотерапія	+	+	+	+
гідрокінезіотерапія	+	+		+
іпотерапія			+	
локосистема	+			
механотерапія правої руки та ноги	+	+	+	+
кінезіотейпування	+	+	+	+
рефлексотерапія		+	+	+
парафінотерапія		+		+

2. М'язова техніка – стимулюючий тейпінг задньої групи м'язів передпліччя (плече-ліктьовий м'яз, короткий променевий розгинач зап'ястя, розгинач пальців, ліктьовий розгинач зап'ястя, розгинач мізинця, супінатор, довгий відвідний м'яз великого пальця кисті, короткий розгинач великого пальця кисті, довгий розгинач великого пальця кисті). На першому етапі комплексної програми з фізичної терапії натягнення тейпу – 5-10% від максимального можливого.

3. М'язова техніка – стимулюючий тейпінг задньої групи м'язів тазового поясу (великий, середній і малий сідничні м'язи) із натягненням в терапевтичній зоні 10-15% від максимального.

4. Стимулюючий тейпінг передньої групи м'язів гомілки (передній великогомілковий м'яз, довгий м'яз-розгинач пальців, довгий м'яз-розгинач великого пальця) із натягненням на перших сеансах 15-20% в терапевтичній зоні від максимального.

5. М'язова техніка для зниження тонусу в литковому м'язі із натягненням тейпу 10-15% від максимального в терапевтичній зоні.

6. Зв'язково-сухожилкова корекція на ахіловому сухожилку з розподілом натягнення тейпу 25-30% від максимального.

Кожен кінезіотейп наклеювали на 5 днів із перервами між накладанням 3-5 днів. Під час накладання кінезіотейпа враховували результати м'язового тестування (тест Ловетта), рухливість суглобів та загальне самопочуття пацієнта. Кінезіотейпування виключалося під час проведення парафінотерапії (це є одним із протипоказань кінезіотейпування).

На кожному етапі кінезіологічного тейпування сила натягу тейпа змінювалася на 5-10% (табл. 3).

Кінезіотейпування м'язів плечового поясу з правої сторони із натягненням тейпа на 20-45% та стимулюючий тейпінг задньої групи м'язів передпліччя із натягненням тейпу 5-25% покращив рота-

Таблиця 3 – Алгоритм кінезіотейпування дітей з геміпарезом віком від 5-7 років протягом 4 етапів

Засоби	Сила натягу тейпа, %			
	1 етап	2 етап	3 етап	4 етап
стимулюючий тейпінг м'язів плечового поясу	20-30	30-35	35-40	40-45
стимулюючий тейпінг задньої групи м'язів передпліччя	5-10	10-15	15-20	20-25
стимулюючий тейпінг задньої групи м'язів тазового поясу	10-15	20-30	30-40	40-45
стимулюючий тейпінг передньої групи м'язів гомілки	15-20	15-25	25-30	30-35
м'язова техніка для зниження тонусу в литковому м'язі	10-15	15-20	20-25	25-30
зв'язково-сухожилкова корекція на ахіловому сухожилку	25-30	30-35	35-40	45-50

цію плеча, зменшив прояви спастичності верхньої кінцівки, збільшив рухливість у ліктьовому (на 10,4°) та променево-зап'ястковому суглобах (згинання – на 8,6°, розгинання – на 9,6°).

Під час стимулюючого тейпінгу задньої групи м'язів тазового поясу на 10-45% від максимального вже з перших сеансів кінезіотейпування спостерігалося збільшення функції згинання стегна правої ноги на 9,4°.

Поєднання різноманітних комбінацій кінезіотейпування (м'язова техніка для зниження тонусу в литковому м'язі із натягненням 10-30% в терапевтичній зоні та зв'язково-сухожилкова корекція на ахіловому сухожилку з розподілом натягнення 25-50% від максимального) у дітей стимулювало здатність утримувати весь корпус при повній вертикалізації у правильному положенні. Також з'явився розворот стоп і колін назовні та збільшилася площа опори стопи, покращилася хода.

Аналіз антропометричних показників свідчить про закономірне вікове збільшення довжини тіла дітей у середньому на 2 см (116-118 см), а ваги – на 1 кг.

Проведене мануальне м'язове тестування за методикою Ловетта засвідчило приріст показників щодо згинання-розгинання у суглобах правої верхньої та нижньої кінцівок.

Проведене мануальне м'язове тестування засвідчило приріст показників в сторону збільшення

із правої сторони на: 1) згинання у плечовому суглобі із 2 до 4 бал., розгинання 2-4 бал.; 2) згинання та розгинання у ліктьовому суглобі із 3 до 5 бал.; 3) згинання і розгинання у променево-зап'ястковому суглобі збільшилося із 2 до 4 бал.; 4) згинання і розгинання у кульшовому суглобі збільшилося на 2 бал.; 5) на 2 бал. збільшилося згинання-розгинання у колінному суглобі; 6) гомілковостопному суглобі згинання зросло із 2 до 3 бал., розгинання аналогічно.

Приріст показників згинання-розгинання однієї рухливості суглобів лівої верхньої та нижньої кінцівок рухів відбувся у середньому із 3 до 5 балів.

За показниками гоніометричних досліджень також спостерігалися позитивні зміни рухливості суглобів як зі сторони правої, так і з лівої. Це можна прослідкувати за збільшенням показників даних гоніометричного дослідження з правої сторони в середньому на: 1) згинання в плечовому суглобі на 14,6°, розгинання – 6,4°; 2) згинання в ліктьовому суглобі – на 10,4°; 3) згинання в променево-зап'ястковому суглобі – на 8,6° та розгинання збільшилося на 9,6°; 4) кульшовому суглобі згинання –9,4°, розгинання – 0°; 5) колінному суглобі – 8,6°; 6) гомілковостопному суглобі згинання на 8° та розгинання – 9,2°.

Також відбулися позитивні зміни за даними гоніометричного дослідження з лівої сторони в середньому на: 1) згинання в плечовому суглобі на 8,4°, розгинання – 7,4°; 2) згинання в ліктьовому суглобі – на 11°; 3) згинання в променево-зап'ястковому суглобі – на 12,4° та розгинання збільшилося на 12°; 4) кульшовому суглобі згинання – на 8,6°, розгинання – 0°, без змін; 5) колінному суглобі – на 13°; 6) гомілковостопному суглобі згинання на 9,2° та розгинання – 8,2°.

Уважаємо, що саме включення кінезіотейпування до комплексної програми фізичної терапії дітей (стимулюючий тейпінг м'язів плечового поясу та передпліччя) сприяло збільшенню в середньому згинального ефекту в ділянці плечового суглоба правої руки на 14,6°, розгинання – 6,4°.

Таким чином, ефективність розробленого алгоритму кінезіотейпування у традиційній комплексній програмі фізичної терапії дітей з геміпарезом віком 5-7 років доведена.

Висновки. Запропоновано алгоритм кінезіотейпування для дітей з геміпарезом віком 5-7 років у комплексній фізіотерапевтичній програмі та перевірено ефективність його включення до традиційних засобів і методів. Провідними принципами фізичної терапії дітей з геміпарезом віком 5-7 років є загальноприйняті: ранній початок фізіотерапевтичних заходів; безперервність; комплексність; індивідуальність; необхідність фізіотерапевтичних заходів у колективі. Головними засобами фізичної терапії дітей з геміпарезом віком 5-7 років є: кінезіотерапія, гідрокінезіотерапія, лікувальний масаж, іпотерапія, фізіотерапія.

Доведено ефективність застосування алгоритму кінезіотейпування у традиційній комплексній програмі фізичної терапії. Про це свідчить покращення таких показників з правої сторони – збільшення сили м'язів із 2-х до 4-х балів, рухливості суглобів (у середньому на 10-15°); зменшення проявів спастичності верхньої кінцівки, збільшення рухливості у ліктьовому (на 10,4°), плечовому (згинання – на 14,6, розгинання – на 6,4), променево-зап'ястковому (згинання – на 8,6° та розгинання – на 9,6°), кульшовому (на 9,4°), колінному (на 8,6°) та гомілковостопному (згинання – на 8° та розгинання – на 9,2°) суглобах. Також у дітей з'явилася змога утримувати весь корпус тіла при повній вертикалізації у правильному положенні; спостерігався розворот стоп і колін назовні; збільшилася площа опори стопи, покращилася хода.

Дане дослідження доводить можливість і необхідність застосування кінезіотейпування у комплексній програмі фізичної терапії дітей віком 5-7 років з геміпарезом.

Перспективи подальших досліджень вбачаємо в більш ґрунтовному дослідженні методики кінезіотейпування дітей з геміпарезом та розробленні методичних рекомендацій для роботи фізіотерапевтів з такими дітьми.

References

1. Anthammonov MU. *Mathematical processing and analysis of medical and biological data*. K: Small Print, 2006. 558 c. [Russian]
2. Bykovskaya TYu, Kabaruukhin AB, Semenenko LV. *Types of rehabilitation: physiotherapy, therapeutic physical training, massage*. Rostov on the Don: Phoenix, 2010. 557 p. [Russian]
3. Herzen GI, Lobenko AA. *Rehabilitation of children with lesions of the musculoskeletal system in sanatorium and resort conditions*. M: Medicine; 1991.175-88 p. [Russian]
4. Dubrovsky VI. *Children's cerebral paralysis: study*. [for the stud of higher studying institutions]. Moscow: Vados, 2002. Sports Medicine; 425-6. [Russian]
5. Efimenko NN, Sermeyev BV. *Content and method of exercising with physical culture with children suffering from cerebral palsy*. Moscow: Soviet sport, 1991. 56 p. [Russian]
6. Kiselev D. *Kinesiotaping in the therapeutic practice of neurology and orthopedics*. Moscow: Medicine, 2015. 168 p. [Russian]

7. Klochkova EV. *Introduction to physical therapy: physical rehabilitation of children with cerebral palsy and other motor disorders of the neurological nature*. Moscow: Terevinf, 2014. 288 p. [Russian]
8. Kozjavkin VI, Babadagly MA, Lun GP. *System of intensive neurophysiological rehabilitation - method Kozjavkin: manual rehab*. Lviv: Parrot, 2012. 240 p. [Russian]
9. Kokolin VF, Rummyantsev AG. *Practical guide to childhood diseases*. Moscow: Medpraktika-M, 2008. 616 c. [Russian]
10. Lysheva OA, Karmazin VV, Kiselev DA, Sergeyenko EYu., Skvortsov DV. Conceptual approach to the rehabilitation of patients with pathology of foot and movement. *Therapeutic culture and massage*. 2006; 11: 14-21. [Russian]
11. Mastjukova EM. *Physical education of children with cerebral palsy: infant, early and preschool age*. Moscow: Enlightenment, 1991. 159 p. [Russian]
12. Migal RO, Migal OM. Kinesiotaping: an innovative method in rehabilitation. *Actual questions of rehabilitation in neurology and psychiatry*. 2014; 54-5. [Russian]
13. Mikhailuk IG, Salnikov EV, Spirin NN, Kuzmin FA. The effect of kinesiotaping on the functional state of microcirculation in a person. *Vestnik of the Kostroma State University named after NA Nekrasov*. 2014; 20 (7): 50-2. [Russian]
14. Murza VP. *Psychological-physical rehabilitation: teaching manual*. K: Orlan; 2004. 559 p. [Russian]
15. Nemkovaya CA. *Children's Cerebral palsy: modern technologies in complex diagnostics and rehabilitation of cognitive disorders*. M: Medpraktika-M, 2013. 440 p. [Russian]
16. Semenova EV, Klochkova EB, Korshikova-Morozova AE, Truhacheva AV, Zablotskis EYu. *Rehabilitation of children with cerebral palsy: an overview of modern approaches to helping rehabilitation centers*. Moscow: Lepta Book, 2018. 584 p. [Russian]
17. Semyonova KA. *Rehabilitation of children with perinatal lesions of the nervous system and childish cerebral palsy*. Moscow: Law and order, 2007. 616 p. [Russian]
18. Sokolovsky VS, Romanova NO, Yushkovskaya OG. *Therapeutic physical culture: textbook*. Odessa: Odessa State Medical University, 2005, 234 p. [Ukrainian]
19. Sokrut VN, Yabluchansky NI. *Medical rehab: a textbook for students and doctors*. Slavyansk: Your image, 2015. 576 p. [Russian]
20. Stepanenko MV, Supostat L.V. *Massage and therapeutic physical culture in medicine*. Kiev: Medicine, 2010. 352 c. [Ukrainian]
21. Subbotin FA. *Propaedeutics of functional therapeutic kinesiotaping*. Moscow: Orthodynamics, 2014. 192 p. [Russian]
22. Tsykunov MB, Ivanova GE, Naidin VL, Dutikova EM, Bzhilyansky MA, Romanovskaya EB. *Survey in the process of rehabilitation of patients with spinal cord injury. M: Moscow textbooks and cartography, 2016. 640 p. [Russian]*
23. Chubukov ZhA. *Descriptive statistics: a teaching and methodological manual for students of all faculties of medical universities, post-graduate students, masters, applicants and teachers*. Gomel: Gomel State Medical University, 2012. 28 p. [Russian]
24. Cleary SL, Taylor NF, Dodd KJ, Shields N. A qualitative evaluation of an aerobic exercise program for young people with cerebralpalsy in specialist schools. *Developmental neurorehabilitation*. 2017; 20 (6): 339-46. <https://doi.org/10.1080/17518423.2016.1277798>
25. Frisancho AR. *Anthropometric Standards for the Assessment of Growth and Nutritional Status*. Michigan: University of Michigan Press, 1990. P 27-8.
26. Reedman S, Boyd, RN, Sakzewski L. The efficacy of interventions to increase physical activity participation of children with cerebral palsy: a systematic review and meta-analysis. *Developmental medicine and child neurology*. 2017 Oct; 59 (10): 1011-18.
27. Stergiou A, Tzoufi M, Ntzani E, Varvarousis D, Beris A, Ploumis A. Therapeutic Effects of Horseback Riding Interventions A Systematic Review and Meta-analysis. *American journal of physical medicine & rehabilitation*. 2017 Oct; 96 (10): 724-32.

УДК 615.825:616.8-009.11-053.3

КИНЕЗИОТЕЙПИРОВАНИЕ В КОМПЛЕКСНОЙ ПРОГРАММЕ ФИЗИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ДЕТЕЙ 5-7 ЛЕТ С ГЕМИПАРЕЗОМ

Ежова О. А., Ольховик А. В., Мордвинова И. В.

Резюме. В статье предложен алгоритм кинезиотейпирования детей 5-7 лет с гемипарезом в комплексной физиотерапевтической программе и проверена эффективность его включения в традиционные средства и методы. Главными средствами физической терапии детей 5-7 лет с гемипарезом являются: кинезиотерапия, гидрокинезиотерапия, лечебный массаж, иппотерапия, физиотерапия. Предложенный алгоритм кинезиотейпирования в комплексной программе физической терапии доказал свою эффективность: у детей появлялась возможность удерживать весь корпус тела при полной вертикализации в

правильном положенні; наблюдали разворот стоп и коленей наружу; увеличилась площадь опоры стопы, улучшилась походка.

Ключевые слова: детский церебральный паралич, гемипарез, комплексная программа физической терапии, кинезиотейпирование, дети 5-7 лет.

UDC 615.825:616.8-009.11-053.3

Kinesiotyping in a Complex Program of Physical Therapy of Children with Hemiparesis Aged 5-7 Years

Yezhova O. O., Ol'khovyk A. V., Mordvinova I. V.

Abstract. The article presents the results of study the effectiveness of an algorithm for kinesiotaping for children with hemiparesis aged 5-7 in a traditional complex physical therapy program. We developed the programs of physical therapy with the use of kinesiotherapy, physiotherapy procedures, therapeutic massage, etc., which solve the issues of increasing motor activity, physical and mental development, social adaptation of children with cerebral palsy, etc. We believe that it is necessary to pay attention to the spread of the kinesiotaping method in the rehabilitation of children. The goal of kinesiotherapy involves providing stability in the muscles and joints, without limiting the range of their movements. Application of this method in the physical therapy of children with cerebral palsy requires additional research, in particular, for children with hemiparesis of 5-7 years old.

Results and discussion. Having analyzed various programs and methods of physical therapy for children with hemiparesis to develop a comprehensive program of physical therapy, it was important to adhere to the basic principles of physical therapy: early onset of physiotherapy; continuity; complexity; individuality of physiotherapeutic measures; the need for physiotherapy in the team. Physiotherapeutic treatment is comprehensive and includes means of orthopedic, speech therapy, hardware physiotherapy, kinesiotherapy, hydrokinesiotherapy, kinesiotherapy.

Kinesiotaping of rehabilitation children at all stages of the program was carried out according to the single algorithm. The kinesiotaping algorithm consisted of the following techniques: muscle technique – stimulating typing of muscles; muscle technique for reducing the muscle tone; technique tendon correction. Each kinesiotape was pasted for 5 days with interruptions of 3-5 days. At each stage of the kinesiological warming, the force of the tension of the tape varied by 5-10%. Kinesiotaping shoulder girdle muscles on the right side of the tension of type by 20-45% and stimulating taping of posterior muscle groups of the forearm tension of tape 5-25% improved shoulder rotation, reduced manifestations of spasticity of the upper limb, increased mobility in the elbow (10,4°) and the radial-wrist joints (bending – by 8,6°, extension – by 9,6°). During stimulating taping of the back group of muscles of the pelvic belt by 10-45% of the maximum, since the first sessions of kinesiotherapy, an increase in the function of flexion of the right hip was observed at 9,4°. Combining different variants of kinesiotaping (muscle technique for reducing the tone in the shin muscles with tension of 10-30% in the therapeutic area and copula-tendon correction on Achilles tendon with the tension's distribution of 25-50% of maximum) in children stimulate the ability to hold the entire case with full verticalization in the correct position. Moreover, there appeared a turn of the feet and knees outside and was increased the foot's support area, improved the walking.

Conclusions. The efficiency of using the kinesiotaping algorithm in the traditional complex physical therapy program is proved. The children had the opportunity to hold the entire body with full verticalization in the correct position; there was a turn of the feet and knees outside; increased foot's support area, improved the walking.

Keywords: cerebral palsy in children, hemiparesis, complex physical therapy program, kinesiotaping, children aged 5-7.

Стаття надійшла 05.03.2018 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування