

Зміст

Contents

МЕДИЧНІ НАУКИ		
Огляди літератури		
Зюзін В. О., Черно В. С., Ларичева О. М., Половенко Л. С., Зюзін Д. В. Діагностика та профілактика метаболічного синдрому поєданого із хронічним обструктивним захворюванням легень	8	Ziuzin V., Chernov V., Laricheva O., Polovenko L., Ziuzin D. V. Diagnosis and Prevention of Metabolic Syndrome in Combination with Chronic Obstructive Lung Disease
Кузнєцова Л. П., Гопко О. Ф. Особливості функціональних показників у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень з супутнім ожирінням	14	Kuznetsova L. F., Gopko A. F. Features of Functional Indicators in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients with Obesity
Лисоконь Ю. Ю. Сучасні уявлення про етіологію та лікування періапикальних вогнищ запалення	19	Lysokon Yu. Yu. Modern Views on Etiology and Treatment of Apical Periodontitis
Sokolova I. I., Yaroshenko O. G., Oleinichuk V. V. Some Aspects of Dental Caries Prevention	26	Соколова І. І., Ярошенко О. Г., Олейнічук В. В. Деякі аспекти профілактики карієса зубів
Ткаченко А. С., Онищенко А. И., Гопкалов В. Г., Горбач Т. В., Харченко Э. А., Склярук Д. О. Применение вестерн-блоттинга и метода проточной цитометрии для оценки интенсивности процессов некроптоза клеток (обзор)	32	Tkachenko A. S., Onishchenko A. I., Gopkalov V. G., Gorbach T. V., Kharchenko E. A., Sklyaruk D. O. Western Blotting and Flow Cytometry for Evaluating Necroptosis of Cells (Review)
Експериментальна медицина і морфологія		
Zherebiatiev A. S., Voitovich A. V. Imvastatin and Recombinant Antagonist of Receptors of Interleukin-1 Modulate Aryl Hydrocarbon Receptors in Experimental Colitis in Rats	38	Жеребятєв О. С., Войтович О. В. Симвастатин і рекомбінантний антагоніст рецепторів інтерлейкіну-1 модулюють арилгідрокарбонові рецептори при експериментальному коліті у щурів
Нефьодов О. О., Білишко Д. В., Земляний О. А., Шаторна В. Ф., Демиденко Ю. В., Мальчугін Р. К., Мірошніченко М. Е. Модифікуючий вплив цитрату селену та цитрату германію на ембріотоксичність солей кадмію при комбінованому введенні у щурів	45	Nefodov O. O., Bilishko D. V., Zemlyaniy O. A., Shatorna V. F., Demidenko Yu. V., Malchugin R. K., Miroshnichenko M. E. Modified Impact of Selenium Citrate and Germanium Citrate on the Embryotoxicity of Cadmium Salts after Combined Introduction in Rats
Рыкова Ю. А., Шупер В. А., Шупер С. В., Полякова А. И., Карпьяк Т. Ф. Морфологическая характеристика щитовидной железы половозрелых крыс при воспроизведении хронической гипертермии средней степени и введении инозина	51	Rykova Yu. A., Shuper V. A., Shuper S. V., Polyakova A. I., Karpyak T. F. Morphological Characteristics of the Thyroid Gland of Adult Rats with the Reproduction of Moderate Chronic Hyperthermia and the Administration of Inosine
Скляр Н. І., Саркіс-Іванова В. В., Перетятко О. Г., Ягнюк Ю. А., Мані Ханс Антибіотикочутливість штамів <i>Pseudomonas Aeruginosa</i> та <i>Escherichia Coli</i> у планктонній формі та у стані біоплівки	58	Sklyar N., Sarkis-Ivanova V., Peretyatko E., Yagnuk Yu., Manee Hans Antibiotic Susceptibility of <i>Pseudomonas Aeruginosa</i> and <i>Escherichia Coli</i> Strains in Planktonic Form and in Biological Film State
Клінічна медицина		
Бабак О. Я., Башкирова А. Д. Параметры углеводного метаболизма и выраженность стеатоза печени у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени на фоне гипертонической болезни в зависимости от показателей липидного профиля	64	Babak O. Ya., Bashkirova A. D. Parameters of Carbohydrate Metabolism and Expression of Liver Steatosis in Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Hypertensive Depending on Lipid Parameters

Журавльова М. І., Риндіна Н. Г., Кравчун П. Г. Зміни параметрів цитокинового статусу на підставі визначення активності кальпротектину й інтерлейкіну-22 у хворих на гострий інфаркт міокарда в залежності від наявності супутнього цукрового діабету 2 типу	72	Zhuravlova M., Ryndina N., Kravchun P. Changes of the Citokine Status Parameters on the Basis of Determination of Activity of Calprotectin and Interleukin-22 in Patients with Acute Myocardial Infarction with Diabetes Mellitus Type 2
Зубченко С. О., Маруняк С. Р., Ломіковська М. П. Дослідження впливу хронічної Епштейна-Барр вірусної інфекції на рівень експресії miR-146a та miR-155 у пацієнтів з алергопатологією	77	Zubchenko S. O., Maruniak S. O., Lomikowska M. P. Investigation of Influence of Chronic Epstein - Barr Virus Infection on the Level of Mir-146A and Mir-155 Expression in Patients with Allergopathy
Кальбус О. І. Оцінка повсякденної активності у хворих на міастенію	84	Kalbus O. I. Evaluation of the Daily Living Activity in Patients with Myasthenia Gravis
Кравець О. В. Гемодинамічний паттерн при рестриктивному режимі інфузійної терапії у больних високого хірургічного ризику з гострою абдомінальною патологією	90	Kravez O. V. Hemodynamic Pattern of High Surgical Risk's Patients with Acute Abdominal Pathology Restrictive Regime of Infusion Therapy
Кучерявченко В. В., Волкова Ю. В., Шарлай К. Ю. Динаміка маркерів тромбоцитарної ланки гемостазу у хворих з підвищеним індексом маси тіла при політравмі	95	Kucheriavchenko V. V., Volkova Yu. V., Sharlai K. Yu. Dynamics of Thrombocytaric Hemostasis Markers in Patients with Increased Body Mass Index and Polytrauma
Мушегян М. М., Літовченко Т. А., Бокатуєва В. В. Результати оцінювання клініко-психопатологічних змін у хворих на симптоматичну «судинну» епілепсію при хронічних порушеннях мозкового кровообігу	100	Musegian M. M., Litovchenko T. A., Bokatieva V. V. Results of Assessing Clinical and Psychopathological Changes in Patients with Symptomatic "Vascular" Epilepsy in Chronic Cerebrovascular Disorders
Панченко О. А., Оніщенко В. О., Сердюк І. А. Клініко-функціональна оцінка ефективності методу загальної екстремальної аерокріотерапії в лікуванні дегенеративно-дистрофічних захворювань хребта	109	Panchenko O., Onishenko V., Serdyuk I. Clinical and Functional Assessment of the Effectiveness of the General Extreme Aerocryotherapy Method in Treatment of Degenerative-Dystrophic Diseases of the Spine
Приткова Г. В. Динаміка інтерлейкіну-6 як предиктора формування ниркової дисфункції та критерію ефективності нефропротективної стратегії при ранньому ревматоїдному артриті	115	Prytkova A. V. Interleukin-6 Dynamics as a Predictor of the Renal Dysfunction Formation and a Criterion of the Effectiveness of the Nephroprotective Strategy in Early Rheumatoid Arthritis
Псарьова В. Г. Активність системи оксидативного стресу – антиоксидантного захисту при гіпертонічній хворобі з різними ступенями ожиріння	124	Psareva V. G. Activity of the System of Oxidative Stress as Antioxidant Protection in Hypertension with Different Classes of Obesity
Риндіна Н. Г., Кравчун П. Г., Наріжна А. В., Кожин М. І., Табаченко О. С. Динаміка кардіогемодинамічних показників, профібротичного маркера й параметрів ліпідограми у хворих з хронічною серцевою недостатністю при ішемічній хворобі серця й цукровому діабеті 2 типу на тлі лікування блокаторами β-адренорецепторів	130	Ryndina N., Kravchun P., Narizhna A., Kozhin M., Tabachenko O. Dynamics of Cardiohemodynamic Indicators, Profibrotic and Lipidogram Parameters in Patients with Chronic Heart Failure on Background of Coronary Heart Disease and Type 2 Diabetes Mellitus during Treatment with Blockers of B-Adrenoreceptors
Ташук В. К., Гречко С. І., Трефаненко І. В., Палига Х. В. Значення двостулкового аортального клапана у розвитку серцево-судинних ускладнень	136	Tashchuk V. K., Hrechko S. I., Trefanenko I. V., Palyha Ch. V. The Role of Bicuspid Aortic Valve in the Evolution of Cardiovascular Complications

Тодуров Б. М., Харенко Ю. А., Хартанович М. В., Дем'янчук В. Б. Состояние внутрисердечной и центральной гемодинамики у пациентов с недостаточностью митрального клапана при хирургической коррекции с применением кристаллоидной кардиоплегии в периоперационном периоде	141	Todurov B. M., Kharenko Yu. A., Khartanovich M. V., Demyanchuk V. B. State of Intracardiac and Central Hemodynamics in Patients with Mitral Valve Insufficiency during Surgical Correction Using Crystalloid Cardioplegia in the Perioperative Period
Тягла О. С. Прогностична значимість біомаркера ST2 у хворих на гіпертонічну хворобу на тлі хронічного обструктивного захворювання легень	146	Tyaglaya O. S. Prognostic Value of ST2 Biomarkers in Hypertonic Disease Patients on the Background of the Chronic Obstructive Pulmonary Disease
Фуштей І. М., Байду́жа О. М., Сідь Є. В., Соловійов О. В. Особенности показателей ремоделирования левого желудочка у больных на гипертоничну хворобу	152	Fushtei I. M., Bayduzha O. M., Sid' E.V., Soloviov O. V. Distinctive Parameters of Left Ventricle Remodeling among Hypertensive Patients
Шерстюк Л. Л. Прогностичне значення недиференційованої дисплазії сполучної тканини у розвитку коморбідної патології	158	Sherstiuk L. L. Prognostic Value of Undifferentiated Connective Tissue Displasia in the Development of Comorbital Pathology
Соціальна медицина та організація охорони здоров'я		
Безрук В. В., Шкробанець І. Д., Безрук Т. О., Юрнюк С. В., Веля М. І., Сенюк Б. П., Ткач А. В. Показники динаміки захворюваності та поширеності інфекційно-запальних хвороб сечовивідної системи серед дитячого населення Чернівецької області	165	Bezruk V. V., Shkrobanets I. D., Bezruk T. O., Yurniuk S. V., Velya M. I., Seniuk B. P., Tkach A. V. Indexes of Dynamics of Sickness and Occurrence of the Urinary System Infectious-Inflammatory Diseases in Children of Chernivtsi Region
Крячкова Л. В., Махова І. Б., Борвінко Е. В., Козир О. А. Застосування методів варіаційної статистики для оцінки діяльності медичного персоналу	171	Kriachkova L. V., Makhova I. B., Borvinko E. V., Kozyr A. A. Application of Variable Statistics Methods for Assessing the Medical Personnel Activity
Стоматологія		
Заболотний Т. Д., Дутко Г. З., Виноградова О. М. Динаміка мікробіоценозу ротової порожнини розумово відсталих дітей з основними стоматологічними захворюваннями в процесі їх корекції	177	Zabolotny T., Dutko H., Vynogradova O. Dynamics of Microbiocenosis of the Oral Cavity of Mentally Retarded Children with Major Dental Diseases in the Course of their Correction
Кабанова А. А. Показатели иммунного статуса пациентов с инфекционно-воспалительными заболеваниями челюстно-лицевой области и шеи в зависимости от распространенности процесса	183	Kabanova A. A. Indicators of Immune Status of Patients with Inflammatory Diseases of the Maxillofacial Area and Neck Depending on the Process Severity
Походенько-Чудакова И. О., Сурин А. В. Сравнительная оценка показателя микрокристаллизации ротовой жидкости при проведении различных комплексов послеоперационного лечения у пациентов с хроническим одонтогенным синуситом верхнечелюстной пазухи	189	Pohodenko-Chudakva I. O., Surin A. V. Comparative Evaluation of Microcrystallization Indices of Oral Fluid Indifferent Complexes of Postoperative Treatment in Patients with Chronic Odontogenic Sinusitis of Maxillary Sinus
Рябокоть Є. М., Шатов П. О., Каміна Т. В., Стоян О. Ю. Стоматологічний статус та показники електрокінетичної рухливості ядер клітин букального епітелія у осіб з інтраоральним пірсингом	195	Pyabokon E., Shatov P., Kamina T., Stoyan E. Dental Status and Indicators of Electrokinetic Mobility Nuclei of Cells of Buccal Epithelium in People with Intraoral Piercing
Черненко В. М., Любченко О. В., Кочина М. Л. Система підтримки прийняття рішення лікарем щодо вибору метода дентальної імплантації	200	Chernenko V. M., Lyubchenko A. V., Kochina M. L. The Decision-Making Support System of Doctor's Choice of Dental Implantation Method

Судова медицина		
Коновал Н. С. Структурно-біохімічні зміни тканини міжреберних м'язів та їх значення в судово-медичній діагностиці давності настання смерті	211	Konoval N. S. Structural and Biochemical Changes of Inter-costal Muscles Tissue and their Role in Forensic Medical Diagnostics of Prescription of Death
Погляд на проблему		
Мишалов В. Д., Дунаєв О. В., Костенко Є. Я., Козлов С. В. Перспективи дослідження біологічних рідин для визначення давності смерті	218	Mishalov V. D., Dunaev O. V., Kostenko E. Ya., Kozlov S. V. Prospects for Studying Biological Fluids to Determine the Death Prescription
Гуманітарні питання медицини і проблеми викладання у вищій школі		
Зайченко Г. В., Горчакова Н. О., Шумейко О. В., Клименко О. В., Ходаківська О. В. Біотехнологічні препарати: особливості структури та властивостей і методологія викладання їх фармакології студентам профільних вищих навчальних закладів	224	Zaychenko A. V., Gorchakova N. A., Shumeiko E. V., Klymenko E. V., Chodakovskaya O. V. Biotechnological Preparations: Peculiarities of Structure Properties and Methodology of Teaching their Pharmacology to Students of Profile Higher Educational Institutions
БІОЛОГІЧНІ НАУКИ		
Богуславський К. І., Алабедалькарім Н. М. Мічення клітин лінії PK-15 наночастинками на основі ортованадату гадолінію: вплив часу та умов інкубації	230	Bohuslavskiy K., Alabedalkarim N. Labeling Of Pk-15 Cell Line with Nanoparticles of Gadolinium Orthovanadate: Influence of time and Incubation Conditions
Бречка Н. М. Андрогенний статус самців щурів після застосування препаратів природного походження в умовах кріотравми передміхурової залози	237	Brechka N. M. Androgenic Status of Male Rats after Impact of Natural Origin Medicines under Conditions of the Prostate Cryotrauma
Дичко Д. В. Ефективність впливу реабілітаційних заходів на динаміку фізичного розвитку та фізичної підготовленості у дітей віком 10–16 років з патологією зору	244	Dychko D. V. The Impact of Rehabilitation Measures on the Dynamics of Physical Development and Physical Fitness in 10–16 year-old Children with Visual Pathology
Дичко О. А. Функціональний стан опорно-рухового апарату дітей 7–10 років зі сколіозом	250	Dychko E. A. Functional State of the Musculoskeletal System in 7–10 year-old Children with Scoliosis
Земляний О. А. Деякі особливості виведення свинцю з екскреціями лабораторних щурів в умовах експерименту	255	Zemlianyi O. A. Some Aspects of Lead Excretion with Excrements from Laboratory Rats in the Experimental Conditions
Калабухова А. С. Аналіз захворюваності органів дихання та рівня фізичної активності у дітей молодшого шкільного віку	261	Kalabukhova A. S. Analysis of the Respiratory Diseases and the Level of Physical Activity in Primary-School-Age Children
Колесник Ю. І., Шейко В. І., Львов О. С. Аналіз показників вищої нервової діяльності в залежності від ступеня короткозорості	268	Kolesnik Yu. I., Sheyko V. H., Lvov O. S. Analysis of the Indices of Higher Nervous Activity depending on the Degree of Myopia
Салига Н. О. Дія L-глутамінової кислоти та N-ацетилцистеїну на імунологічні та гематологічні показники за дії CCL ₄ -індукованого стресу у щурів	274	Salyha N. O. Effect of L-Glutamic Acid and N-Acetylcysteine on Immunological and Hematological Indicators under the Action of CCl ₄ -induced Stress in Rats

Тихвинская О. А., Роговская Е. Ю., Васильев Р. Г., Петренко Ю. А. Флуоресцентная визуализация мезенхимальных стромальных клеток на поверхности полно- слойных эксцизионных кожных ран у мышей	280	Tykhvynska O., Rogulska O., Vasilyev R., Petrenko Yu. Fluorescent Visualization of Mesenchymal Stromal Cells on the Surface of Full-Layer Ex- cisional Skin Wounds in Mice
Шевчук Т. І. Біохімічний метод антропогенетики як основа діагностики і профілактики спадкової патології	286	Shevchuk T. I. Biochemical Anthropogenetic Method as a Basis for Diagnostics and Prevention of He- reditary Pathology
Шкурашівська С. В., Ерстенюк Г. М. Вплив шоломниці байкальської на вуглеводний обмін щурів при адреналіновому стресі	294	Shkurashivska S. V., Ersteniuk H. M. The Influence of Baikal Skullcap on Carbohy- drate Metabolism of Rats Subjected to Adrena- line Stress
ФІЗИЧНЕ ВИХОВАННЯ І СПОРТ		
Медико-біологічні аспекти підготовки спортсменів		
Дичко В. В., Бобирєв В. Є., Клименко Ю. С. Рухові якості дітей віком 7–10 років з порушен- нями інтелектуального розвитку та патологією зору	301	Dychko V. V, Bobieriev V. E., Klimenko Yu. S. Motor Abilities in 7–10 year-old Children with Intellectual Development Impairment and Pa- thology of Vision
Теоретико-методичні аспекти фізичного виховання і спорту		
Бріскін Ю. А., Передерій В. В. Експертний аналіз інноваційної форми олімпій- ської освіти #OLYMPICLAB	307	Briskin Yuriy, Perederii Vira Expert Analysis of Innovative Forms of Olym- pic Education #Olympiclab
Палатний А. Основи діяльності національних організаційних структур із розвитку тхеквандо в Україні	313	Palatnyy A. Activity of National Organizations developing Taekwondo in Ukraine

DOI: 10.26693/jmbs04.04.008

УДК [616.008.9-07-08]:612.11

*Зюзін В. О.¹, Черно В. С.², Ларичева О. М.¹,
Половенко Л. С.², Зюзін Д. В.¹*

ДІАГНОСТИКА ТА ПРОФІЛАКТИКА МЕТАБОЛІЧНОГО СИНДРОМУ ПОЄДНАНОГО ІЗ ХРОНІЧНИМ ОБСТРУКТИВНИМ ЗАХВОРЮВАННЯМ ЛЕГЕНЬ

¹Національний університет імені В. О. Сухомлинського, Миколаїв, Україна

²Чорноморський національний університет імені Петра Могили, Миколаїв, Україна

chern1965@gmail.com

У статті висвітлені питання діагностики та профілактики метаболічного синдрому, поєднаного із хронічним обструктивним захворюванням легень. Охарактеризовані основні питання виникнення метаболічного синдрому, адекватність методик, які використовуються для діагностики метаболічного синдрому. Обґрунтована доцільність застосування методів діагностики інсулінорезистентності, ступеня ожиріння, величини артеріального тиску та ліпідного спектру крові, реологічних властивостей крові у хворих із поєднаною патологією серцево-судинної та дихальної систем.

Показана роль дієтотерапії, фізичних вправ, медикаментозних та немедикаментозних заходів у профілактиці метаболічного синдрому, поєднаного із хронічним обструктивним захворюванням легень.

Застосування медикаментозних заходів профілактики ускладнень у хворих на метаболічний синдром, поєднаний із хронічним обструктивним захворюванням легень, вимагає ряду положень: позитивний вплив чи відсутність негативного впливу на чутливість тканин до інсуліну, рівня глюкози, ліпідного спектру крові, стану системного фібринолізу, рівня артеріального тиску, реологічних властивостей крові.

Особливого значення у профілактиці метаболічного синдрому, поєднаного із хронічним обструктивним захворюванням легень, набуває системність донесення до населення інформації із зазначеної проблеми, якої повинні дотримуватись як медичні працівники первинної ланки охорони здоров'я, так і засоби масової інформації.

Ключові слова: метаболічний синдром, діагностика, профілактика, хронічне обструктивне захворювання легень.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дана робота є фрагментом комплексної науково-дослідної міжкафедральної теми «Вплив небезпечних екологічних факторів на морфо-функціональний стан вісцеральних систем організму», № держ. реєстрації 0118U0033395.

Вступ. Метаболічний синдром (МС) – це мультифакторний стан, обумовлений комплексом генетичних, нейрогуморальних особливостей та способом життя людини [6, 7, 12].

Виявлення метаболічного синдрому має велике ключове значення, оскільки, з одного боку, цей стан є зворотнім, тобто при відновному лікуванні можна досягти зникнення чи, принаймні, зменшення виразності основних його проявів. Відповідно до класифікації, запропонованої експертами Міжнародної діабетичної федерації (ІДД, 2005), діагноз метаболічного синдрому може бути встановлений за наявності у пацієнта вісцерального ожиріння у поєднанні з двома або більше із нижче перерахованих критеріїв:

- інсулінорезистентність: глюкоза крові натще $\geq 5,6$ ммоль/л;
- артеріальний тиск $\geq 130/85$ мм.рт.ст., або наявна медикаментозна корекція артеріальної гіпертензії;
- окружність талії у чоловіків ≥ 94 см, у жінок ≥ 80 см;
- холестерин ліпопротеїдів високої щільності у чоловіків $< 1,03$ ммоль/л, у жінок

< 1,29 ммоль/л, або наявна медикаментозна корекція дисліпідемії;

- тригліцериди $\geq 1,7$ ммоль/л, або наявна медикаментозна корекція дисліпідемії [5, 7, 11, 14, 16].

В сучасних умовах існує проблема діагностики і профілактики МС, поєднаного з хронічними обструктивними захворюваннями легень (ХОЗЛ) у зв'язку зі зростанням в країнах Європи захворюваності на ХОЗЛ (4 місце серед усіх причин смерті), а також поширеності метаболічного синдрому (20–30% дорослого населення), що потребує подальшого вивчення патогенетичних особливостей їх поєднаного перебігу і пошуку нових шляхів діагностики та профілактики.

Метою даної роботи стало визначення особливостей діагностики та профілактики метаболічного синдрому за умов наявності у хворого обструктивного захворювання легень за даними літературних джерел.

Результати дослідження. Одним із ключових компонентів метаболічного синдрому є інсулінорезистентність (ІР), що запускає хибне коло симптомів, які приводять до появи тяжких серцево-судинних ускладнень, інфаркту міокарда, мозкового інсульту, недостатності кровообігу. Разом з тим артеріальна гіпертензія та інсулінорезистентність є найважливішими факторами розвитку серцево-судинної патології, які модифікуються поряд з ожирінням і дисліпідемією [1, 7, 10, 12, 15].

Інсулінорезистентність, яка виникає в результаті ожиріння, є сполучною ланкою між ожирінням, порушенням толерантності до глюкози, артеріальною гіпертензією та дисліпідемією. Інсулінорезистентність – це зниження реакції інсулін-чутливих тканин до інсуліну при його достатній концентрації. Для діагностики інсулінорезистентності найбільш простим є визначення співвідношення глюкози та інсуліну в процесі проведення перорального глюкозотолерантного тесту.

«Золотим стандартом» виявлення інсулінорезистентності є еуглікемічна клемпметодика. Суть її полягає у тому, що пацієнту у вену одночасно вводять розчини глюкози та інсуліну. Кількість уведеної глюкози змінюється для того, щоб підтримувати нормальний рівень глюкози в крові, тоді як кількість інсуліну лишається сталою. Значення глюкози, що вводиться, оцінюють у динаміці. Швидкість введення глюкози відображає біологічну ефективність інсуліну. Визначення інсулінорезистентності за допомогою цього методу, можливе за наявності відповідного устаткування [7, 9, 16]. Непрямими показниками інсулінорезистентності можна вважати рівень базальної інсулінемії: індекс Саго – відношення рівня глюкози (ммоль/л) до рівня інсуліну

натще (мкОд/мл), у нормі перевищує 0,33; критерій Нома (інсулін натще (мкОд/мл) глюкоза натще (ммоль/л) / 2,25. У нормі показник не перевищує 2,77. Встановлено, що можна використовувати індекс інсулінорезистентності, який розраховується за формулою: (глікемія натще) $\times$ (базальний рівень інсулінореактивного інсуліну) / 25.

Для визначення ступеня вгодованості найбільшого поширення в практичній медицині набув індекс Кетле – індекс маси тіла (ІТМ). Він розраховується як співвідношення маси тіла і квадрату довжини тіла. Індекс маси тіла є показником пропорційності маси тіла до зросту, а не точним відображенням кількості жиру в організмі [7, 16].

Оптимальним слід вважати значення індекса маси тіла у межах 18,5–24,9 (кг/м²); зниженням – <18,5; підвищенням – $\geq 25,0$; передожиріння – 25,0–29,9; ожиріння І ступеню – 30,0–34,9; ожиріння II ступеню – 35,0–39,9; ожиріння III ступеню – $\geq 40,0$.

Ожиріння є результатом незбалансованості між споживанням енергії та її витратами і тісно пов'язане з харчуванням. У більшості випадків ожиріння обумовлене переїданням та недостатньою фізичною активністю. Існує пряма кореляція між масою тіла і величиною артеріального тиску: у осіб з ожирінням ризик розвитку артеріальної гіпертензії у 2–6 разів вищий.

В Україні ожирінням страждають 20,4% жінок та 11% чоловіків. Окружність талії є простим, доступним і достовірним показником, котрий допомагає виявити пацієнтів з ожирінням.

У клінічній практиці для визначення характеру розподілу жирової тканини використовують прості показники: окружність талії (ОТ) у см, та її співвідношення з окружністю стегон (ОТ/ОС). Набагато більший ризик розвитку захворювань мають люди з надлишком жиру в ділянці живота, на відміну від тих, хто має надлишки у ділянці стегон і тазу [6, 9, 15].

Ожиріння вважають абдомінальним, якщо у жінок окружність талії >88 , а величина ОТ/ОС $>0,85$; у чоловіків ОТ >102 см, ОТ/ОС $>1,0$.

Вважається, що в загальній популяції орієнтовні значення нормального ліпідного спектру крові становлять: рівень сироваткового холестерину (ХС) повинен бути < 5 ммоль/л, рівень ХС ліпопротеїдів низької щільності < 3 ммоль/л, індекс атерогенності < 4 , тригліцериди < 2 , ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ) > 1 ммоль/л. з огляду на антиатерогенний ефект ХС ЛПВЩ, зниження даного показника розглядається як один з факторів ризику розвитку ішемічної хвороби серця (ІХС).

Урбанізація, забруднення навколишнього середовища, розповсюдженість тютюнопаління та багато інших факторів призвели до зростання числа

хворих із поєднаною патологією серцево-судинної та дихальної систем, зокрема хронічного обструктивного захворювання (ХОЗЛ) на тлі гіпертонічної хвороби (ХГ) [3].

Поєднання захворювань ускладнює їх перебіг, лікування та погіршує прогноз, тому існує потреба опрацювання високоефективних методів ранньої діагностики та лікування цієї патології. Тканинна гіпоксія при ХОЗЛ призводить до порушення реологічних властивостей крові, особливо її плазмової ланки, тому це питання являється актуальним [3].

Застосування методу міжфазної тензіометрії для дослідження біологічної рідини дає змогу дослідити динамічний поверхневий натяг, в'язкоеластичність і релаксацію крові, тобто нові показники, які характеризують реологічні властивості крові хворих. До складу біологічних рідин людини входить багато низько- і високомолекулярних поверхнево-активних речовин (сурфактантів), які здатні адсорбуватися на рідких межах розподілу фаз і змінювати поверхневий (міжфазний) натяг, прискорювати або сповільнювати процеси переносу речовин і енергії через біологічні мембрани [14].

Зниження артеріального тиску – один з основних напрямків профілактики ускладнень у хворих з метаболічним синдромом. Проте, воно повинно бути комплексним, направленим на усунення не тільки гемодинамічних порушень, а й метаболічних, і обов'язково включати немедикаментозні заходи.

Пацієнтам з надлишковою масою тіла, а також з будь-яким ступенем ожиріння варто рекомендувати як дієту, так і фізичні вправи. Встановлено, що дотримання дієти позитивно впливає на ліпідний профіль та зниження розвитку артеріальної гіпертензії, а зменшення маси тіла, в свою чергу, сприяє зниженню показників артеріального тиску.

Дієтологічні рекомендації, пов'язані зі зменшенням маси тіла, порівняно з іншими немедикаментозними заходами, найбільш ефективно впливають на зниження розвитку як артеріальної гіпертензії, так і ішемічної хвороби серця. Так, за даними аналізу 90 рандомізованих досліджень встановлено, що вживання великої кількості риб'ячого жиру (у середньому 3,7 г на добу) може сприяти зниженню артеріального тиску у хворих на артеріальну гіпертензію, особливо літнього віку.

Результати досліджень показали, що на прогресування ІХС та атеросклерозу реально впливають низькокалорійна, гіпохолестеринова дієта, а також вживання омега-3-поліненасичених жирних кислот. На жаль, не підтверджено позитивного впливу вітамінів та антиоксидантів на перебіг ІХС. Дієтотерапія повинна бути направлена на зниження загального калоражу на 20%, але становити не менше, ніж 1200 ккал/добу.

Рекомендується збалансування дієти за основними компонентами: білки – 15%, жири <30%, вуглеводи – 55-60% від загальної кількості. Рекомендовано проводити кефірні, яблучні, сирно-кефірні розвантажувальні дні (двічі на тиждень) з калоражем до 800 ккал. Украй важливо вживати їжу часто і малими порціями (три основних і два додаткових прийоми їжі на добу). Позитивно впливає на зниження артеріального тиску обмеження прийому кухонної солі (до 6 г на добу), алкоголю, переважне вживання їжі рослинного походження.

Дотримання дієти повинно поєднуватися з підвищенням фізичної активності, що відіграє важливу роль як у зменшенні маси тіла, так і в утриманні її на оптимальному рівні. Слід зазначити, що згідно з програмою лікування і профілактики артеріальної гіпертензії в Україні, рекомендовано збільшувати фізичну активність: динамічні навантаження протягом 30-45 хвилин 5 разів на тиждень, уникати психічних перевантажень та відводити достатню кількість часу для релаксації [5, 7, 13, 14, 16]. Приділяти особливу увагу особам з надлишковою масою тіла і наявністю додаткових факторів розвитку серцево-судинних захворювань (паління, підвищений рівень артеріального тиску і холестерину в крові, діабет).

Результати лікування хворих із хронічним обструктивним захворюванням легень залежали від використання антибіотиків, бронхолітиків, амброксола та системної ензимотерапії. При хронічному обструктивному захворюванні легень на тлі гіпертонічної хвороби особливе значення мають бронхолітики та спелеовплив. На ефективність лікування метаболічного синдрому, поєданого із хронічним обструктивним захворюванням легень позитивно впливають кардіоселективні β-адреноблокатори й інгібітори АПФ [6, 7].

Ефективність терапевтичних заходів достовірно корелює з функціональним станом еритроцитарної ланки реологічних властивостей крові і не залежна від її плазмової складової, що пов'язане з більш суттєвими змінами агрегаційного складу формених елементів крові [3, 4, 7, 18].

У схеми лікування поєднаної патології можливо рекомендувати включення біобензиму (12–18 драже на добу) або флогензиму (по 3 драже на добу), особливо при значному підвищенні агрегаційних якостей формених елементів крові – тоді необхідний більш тривалий строк використання поліферментних сумішей.

При лікуванні хворих з артеріальною гіпертонією антигіпертензивні препарати повинні задовольняти ряд вимог: позитивний вплив або відсутність негативного впливу на чутливість клітин до інсуліну, рівень глікемії, ліпідний спектр крові, стан

системного фібринолізу, забезпечення цілодобового оптимального контролю артеріальної гіпертонії. Найбільш доцільними при застосуванні у хворих з артеріальною гіпертонією у рамках метаболічного синдрому є препарати першої лінії. Хворим з вираженою дисліпідемією, що не піддається корекції дієтотерапією, призначаються і гіполіпідемічні препарати: статини чи фібрати. Хворим з інсулінорезистентністю можна порекомендувати прийом інгібітора ферменту альфа-глюкозидази – акарбози. Даний препарат використовують при монотерапії хворих на вперше виявлений цукровий діабет II типу, особливо за наявності ожиріння.

Особливістю акарбози (глюкобай) є зниження постпрандіальної гіперглікемії (після їжі), при цьому гіпоглікемічна реакція не відзначається. Терапія ефективна у хворих, дієта яких передбачає 50% вуглеводів у харчовому раціоні [8, 9, 11, 17, 19].

За статистичними даними, населення України не приділяє належної уваги питанням раціонального харчування: 10% населення не вимірювало і не знає вагу свого тіла; 34% осіб вимірюють вагу свого тіла один раз на рік або рідше; 44,5% не можуть оцінити своє харчування (калорійність, якість); 32,7% харчуються нерегулярно; близько 25% харчуються 1–2 рази на день, лише 4% харчуються 4 рази на день; останній прийом їжі за 1–2 години до сну характерний для 61,2% осіб. Лише близько 36% населення дотримується дієти. В Україні близько 10% дитячого населення має надлишкову вагу.

Обговорення. Серед джерел інформації, яка надається населенню із зазначеної проблеми, частка медичних працівників є низькою, порівняно з такою ж членів родини і друзів. Це негативно впливає на якість інформації. Медичні працівники первинної ланки охорони здоров'я повинні обговорювати з пацієнтами проблеми, які виникають при неправильному харчуванні, доводити переваги здорового харчування, дотримання дієтичних реко-

мендацій, дізнаватися у пацієнтів про їх звички, пов'язані з харчуванням і вносити будь-яку значну інформацію в історію хвороби.

Персонал первинної ланки охорони здоров'я повинен допомагати населенню, за необхідності, змінювати звички, пов'язані з харчуванням, а саме: аналізувати позитивні риси харчування; обговорювати шкідливість нездорових звичок; пояснювати необхідність дотримання певних дієт і давати практичні рекомендації з урахуванням культурних, релігійних, етнічних та економічних норм. Вивчення основ здорового харчування слід включати до навчальних програм у школах. Магазини та місця загального харчування повинні мати в асортименті продукти, які відповідають здоровому харчуванню. Потрібно запровадити високоякісну рекламу; рекламувати здорові продукти; етикетки повинні містити правдиву інформацію стосовно складу продукту та поживних якостей [1, 5, 11].

Заключення. На підставі наведених даних у профілактиці метаболічного синдрому, медичні працівники первинної ланки охорони здоров'я повинні проводити постійну профілактичну роботу як серед здорових пацієнтів, так і пацієнтів з надлишковою масою тіла. Засоби масової інформації, добровільні товариства, працівники харчової промисловості повинні і можуть відіграти в цьому значну роль. Крім того, на впровадження національної політики з питань харчування, до якого ввійде широке коло заходів у галузі освіти та законодавства, покладається пріоритетний вплив.

Перспективи подальших досліджень. Перспективними, на наш погляд, виступають подальші дослідження морфо-функціональних особливостей різноманітних вісцеральних систем під дією небезпечних екологічних факторів, які потребують створення експериментальної моделі та ефективних речовин профілактики компонентів метаболічного синдрому.

References

1. Bryukhanova TO. *Biokhimichni zminy v orhanizmi tvaryn za zastosuvannya preparativ patohenetychnoi terapiyi metabolichnoho syndromu*. Abstr. PhD. (Biol.). Rubizhne; 2016. 24 p. [Ukrainian]
2. Onopchenko OV, Kosyakova HV, Horidko TM, Klimashevskiy VM, Hula NM. Vplyv N-stearoiletanolaminu na fosfolipidnyi sklad pechinky shchuriv z insulinorezystentnistyu, sprychynenoyu alimentarnym ozhyrinnym. *Ukrainskyi biokhimichnyi zhurnal*. 2014; 86(1): 101–10. [Ukrainian] doi: 10.15407/ubj86.01.101
3. Gumenyuk NN, Lishnevskaya VYu. Vliyanie reosorbilakta na reologicheskie svoystva krovi u bolnykh ishemicheskoy boleznyu serdtsa i khronicheskom obstruktivnom bronkhite. *Ukrayinskiy pulmonologichnyi zhurnal*. 2003; 3: 38–40. [Russian]
4. Zavgorodnyaya NG, Mikhalkich SV. Korrektsiya metabolicheskikh narusheniy v lechenii i profilaktike u bolnykh insulin-nezavisimym sakharnym diabetom. *Svit meditsini ta biologiyi*. 2017; 4(62): 36–40. [Russian]
5. Zahayko AL, Voronina LM, Strelchenko KV. *Metabolichnyi syndrom: mekhanizmy rozvytku ta perspektyvy antyoksydantnoi terapiyi*. Kharkiv: Vyd-vo "Zoloti storinky"; 2007. 216 p. [Ukrainian]
6. Kaydashev IP. Evolyutsiya ponyatiya «metabolicheskii sindrom» i ego sovremennoe znachenie. *Ukr med chasopis*. 2012; 2: 157–60. [Russian]

7. Kostina VM, Zyuzin VO, Zinchenko TM. Metabolichnyi syndrom: metody diahnostryky ta reabilitatsiyi. *Naukovi pratsi: naukovo-metodychnyi zhurnal. Ekolohiya. Mykolaiv, Vyd-vo ChDU im Petra Mohyly*. 2011; 140(152): 76-8. [Ukrainian]
8. Lyashenko LI, Kostenko VO. NF-κB-oposeredkovanyi vplyv NO-syntaz na vilnoradykalni protsesy u tkanynakh parodontu za umov eksperymentalnoho metabolichnoho syndromu. *Aktualni problemy suchasnoi medytsyny: Visn Ukrain-skoi med stomat akademiyi*. 2014; 14(46): 140-4. [Ukrainian]
9. Prystupa LN, Dudchenko IO. Vplyv polimorfizmu heniv B1-adrenoretseptorivta A-subodynytsi G-bilka na ryzyk rozvytku alimentarnoho ozhyrinnya (ohlyad literatury). *Zhurnal klinichnykh ta eksperymentalnykh medychnykh doslidzhen*. 2013; 1(3): 7. [Ukrainian]
10. Mitchenko OI. Patohenetychni osnovy metabolichnoho syndromu. *Nova medytsyna: Metabolichnyi syndrom*. 2004; 3(14): 20-4. [Ukrainian]
11. Perederiy VM. Ozhirenie: mezhdistsiplinarnyy vyzov meditsine XXI veka. *Zdorov'ya Ukrayini*. 2010; 10(239): 22-3. [Russian]
12. Romanov VYu. Syndrom insulinorezystentnosti pry hipotyreozi: osoblyvosti formuvannya likuvannya. *Nova medytsyna: Metabolichnyi syndrom*. 2004; 3(14): 44-7. [Ukrainian]
13. Smyrnova IP. Ozhyrinnya. *Nova medytsyna: Metabolichnyi syndrom*. 2004; 3(14): 17-9. [Ukrainian]
14. Feshchenko Yu, Gavriluk V. Khronicheskie obstruktyvnye zabolevaniya legkikh: klassifikatsiya, diagnostika, lechenie (chast 1). *Liki Ukrayini*. 2004; 9: 14-7. [Russian]
15. Chazova NE, Mychka VB, Belenkov YuN. Effektivnost primeneniya akarbozy u patsientov s narushennoy tolerantnostyu k glyukoze i arterialnoy gipertenzii. *Ozhirenie i metabolizm*. 2005; 1(9): 13-21. [Russian] doi: 10.14341/2071-8713-4799
16. Damasceno DC, Netto AO, Iessi IL, Gallego FQ, Corvino SB, Dallaqua B, et al. Streptozotocin-induced diabetes models: pathophysiological mechanisms and fetal outcomes. *BioMed Research International*. 2014; 2014: 819065. PMID: 24977161. PMCID:PMC4058231. doi: 10.1155/2014/819065
17. de Arriba A, Domínguez M, Labarta JI, Domínguez M, Puga B, Mayayo E, et al. Metabolic syndrome and endothelial dysfunction in a population born small for gestational age relationship to growth and Gh therapy. *Pediatr Endocrinol Rev*. 2013; 10(3): 297-307. PMID: 23724437
18. International Diabetes Federation. *Diabetes Atlas*. 6th edition. Brussels Belgium: International Diabetes Federation; 2013. 160 p.
19. Jurgoński A, Juśkiewicz J, Zduńczyk Z. A high-fat diet differentially affects the gut metabolism and blood lipids of rats depending on the type of dietary fat and carbohydrate. *Nutrients*. 2014; 6(2): 616-26. doi: 10.3390/nu6020616

УДК [616.008.9-07-08]:612.11

**ДИАГНОСТИКА И ПРОФИЛАКТИКА МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА
В СОЧЕТАНИИ С ХРОНИЧЕСКИМ ОБСТРУКТИВНЫМ ЗАБОЛЕВАНИЕМ ЛЕГКИХ
Зюзин В. О., Черно В. С., Ларичева О. М., Половенко Л. С., Зюзин Д. В.**

Резюме. В статье освещены вопросы диагностики и профилактики метаболического синдрома, сочетанного с хроническим обструктивным заболеванием легких. Охарактеризованы основные вопросы возникновения метаболического синдрома, адекватность методик, которые используются для диагностики метаболического синдрома, обоснована целесообразность практического использования методов диагностики инсулинорезистентности, степени ожирения, величины артериального давления и липидного спектра крови, реологических свойств крови у больных с сочетанной патологией сердечно-сосудистой и дыхательной систем.

Показана роль диетотерапии, физических упражнений, медикаментозных и немедикаментозных средств в профилактике метаболического синдрома, сочетанного с хроническим обструктивным заболеванием легких. Использование медикаментозных средств профилактики осложнений у больных метаболическим синдромом, сочетанным с хроническим обструктивным заболеванием легких требует ряда условий: положительное влияние или отсутствие отрицательного влияния на чувствительность тканей к инсулину, на уровень гликемии, на липидный спектр крови, состояние системного фибринолиза, уровень артериального давления, реологические свойства крови.

Особенное значение в профилактике метаболического синдрома, сочетанного с хроническим обструктивным заболеванием легких имеет информация населения по данной проблеме, которую должны проводить как медицинские работники первичного звена здравоохранения, так и средства массовой информации.

Ключевые слова: метаболический синдром, диагностика, профилактика, хроническое обструктивное заболевание легких.

UDC [616.008.9-07-08]:612.11

Diagnosis and Prevention of Metabolic Syndrome in Combination with Chronic Obstructive Lung Disease

Ziuzin V., Chernov V., Laricheva O., Polovenko L., Ziuzin D. V.

Abstract. The article highlights the diagnosis and prevention of a metabolic syndrome, combined with chronic obstructive pulmonary disease. The questions of the occurrence of metabolic syndrome, the adequacy of the methods that are used to diagnose the metabolic syndrome are described.

Urbanization, environmental pollution, tobacco smoking and many other factors have led to an increase in the number of patients with combined cardiovascular and respiratory system diseases, in particular such as chronic obstructive illness and hypertension.

The purpose of the study was to substantiate the expediency of using methods of diagnosis of insulin resistance, estimation of the obesity degree, level of blood pressure and lipid spectrum of blood, and the rheological properties of blood in patients with combined cardiovascular and respiratory system pathology. The role of diet therapy, physical exercises, and drug and non-drug measures in the prevention of a metabolic syndrome associated with chronic obstructive pulmonary disease is shown.

Results and discussion. The results of studies showed that low-calorie diet, as well as the omega-3 polyunsaturated fatty acids had influence on the course of IHD and the atherosclerosis. Diet therapy should be aimed at reducing the total caloric content by 20%, but not less than 1200 kcal / day. It is recommended to balance the diet on the main components: proteins – 15%, fats – 30%, carbohydrates – 55-60% of the total. Compliance of the diet should be combined with an increase in physical activity, which plays an important role in reducing the weight of the body, and in maintaining it at an optimal level.

The use of pharmacological measures to prevent complications in patients with metabolic syndrome, combined with chronic obstructive pulmonary disease, requires a number of provisions: positive effect or absence of negative influence on the sensitivity of tissues to insulin, glucose, lipid blood spectrum, systemic fibrinolysis, blood pressure level, rheological blood properties. The results of treatment in patients with chronic obstructive pulmonary disease depended on the use of antibiotics, bronchodilators, ambroxol and systemic enzymotherapy. In chronic obstructive pulmonary disease combined with hypertension, special attention was paid to bronchodilators and speleotherapy.

Conclusions. Particular importance in the prevention of a metabolic syndrome, combined with chronic obstructive pulmonary disease, acquires the systematic reporting of information on this problem to the population. Primary health care workers should have ongoing preventive work both in healthy patients and in patients with obesity. Mass media, voluntary associations, and food industry workers should and can play a significant role in this.

Keywords: metabolic syndrome, diagnosis, prevention, chronic obstructive pulmonary disease.

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

Стаття надійшла 05.03.2019 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs04.04.014

УДК 616.24-002-056.5

Кузнєцова Л. П.¹, Гопко О. Ф.²

ОСОБЛИВОСТІ ФУНКЦІОНАЛЬНИХ ПОКАЗНИКІВ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНЕ ОБСТРУКТИВНЕ ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ З СУПУТНІМ ОЖИРІННЯМ

¹ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України»

²Українська медична стоматологічна академія МОЗ України, Полтава

olgopko@gmail.com

В оглядовій статті розглянуто питання залежності деяких функціональних показників у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень в залежності від наявності ожиріння. Згідно останнім рекомендаціям виділяють п'ять клінічних фенотипів хронічного обструктивного захворювання легень, одним із яких є фенотип хронічного обструктивного захворювання легень з ожирінням, що розвивається внаслідок хронічного запалення низької інтенсивності, за рахунок наявності в жировій тканині гормонів, нейромедіаторів, адипоцитокінів, про- та протизапальних інтерлейкінів, що сприяють в умовах хронічної гіпоксії прогресуванню хронічного обструктивного захворювання легень та легеневої недостатності. Ожиріння впливає на фізіологію дихання за рахунок збільшення резистентності грудної клітки, обмеження екскурсії діафрагми, дисфункції скоротливої здатності дихальних м'язів. Таким чином, з підвищенням маси тіла понад норму у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень знижуються показники ОФВ1, форсованої життєвої ємності легень та їх співвідношення, залишковий та загальний об'єми видиху, що підтверджується рядом досліджень. Окрім погіршення спірометричних показників супутнє ожиріння у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень значно знижує толерантність до фізичних навантажень та підвищує ступінь задишки. Саме відмінність у фізіологічній відповіді на різні навантаження, слабкість скелетних м'язів і наявність супутніх захворювань є причиною зниження толерантності до фізичних навантажень у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень з супутнім ожирінням. Отже, на сьогодні залишається дискусійним питання механізмів впливу ожиріння на функціональний стан хворих на хронічне обструктивне захворювання легень. Ймовірно, на взаємозв'язок між двома захворюваннями впливають декілька факторів, таких як фенотип хронічного обструктивного захворювання легень і розподіл жирової тканини.

Ключові слова: хронічне обструктивне захворювання легень, ожиріння, функціональні показники.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дана робота є частиною НДР «Удосконалення діагностичних підходів та оптимізація лікування захворювань органів травлення у поєднанні з іншими хворобами систем організму», № державної реєстрації 0117U000300

Вступ. Хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) характеризується хронічним обмеженням прохідності дихальних шляхів і проявляється прогресуючою експіраторною задишкою, хронічним сухим кашлем, виділенням в'язкого мокротиння [9]. За даними Національного інституту фтизіатрії і пульмонології, на ХОЗЛ страждає мінімум 7% дорослого населення України, тобто близько 3 млн [3, 7], що визначає значну актуальність ранньої діагностики та розробки індивідуалізованих лікувальних комплексів з урахуванням супутньої патології.

Прогресування захворювання залежить від великої кількості чинників, які визначають окремі фенотипи ХОЗЛ, обумовлюючи помітне зниження працездатності, потребу в госпіталізації. Особливої актуальності набуває проблема супутньої патології, яка тісно взаємопов'язана спільними механізмами, а саме, порушеннями з боку серцево-судинної системи, розвитку остеопорозу, метаболічного синдрому і депресії, рак легень [1, 6, 15]. Зокрема, актуальними та маловивченими є інтерферуючі синтропії, при яких захворювання, що розвинулось на тлі попереднього, обтяжує його перебіг, враховуючи, що системні прояви і супутні захворювання є важливою складовою частиною ХОЗЛ [26].

Останні рекомендації виділяють п'ять клінічних фенотипів ХОЗЛ, а саме, з емфіземою та частими загостреннями, з хронічним бронхітом та частими загостреннями, із змішаним фенотипом «ХОЗЛ + бронхіальна астма (БА)», з емфіземою та нечисти-

ми загостреннями і з хронічним бронхітом та нечастими загостреннями, фенотип ХОЗЛ з бронхоектазами, кахексії та фенотип дефіциту α 1-анти трипсину [14, 28].

Важливою проблемою сьогодення залишається ожиріння, яке стало глобальним тягарем серед проблем здоров'я, ускладнюючи перебіг кардіоваскулярної, ендокринної та бронхолегеневої патології [23]. У світі налічується понад 1,7 млрд людей, які мають надлишкову масу або ожиріння, в Європейському просторі від ожиріння страждає від 15 до 25 % дорослого населення [12, 24].

Низький індекс маси тіла (ІМТ) розглядався як незалежний фактор ризику смертності у пацієнтів з ХОЗЛ, проте, кілька суперечливих досліджень свідчили про значне погіршення респіраторних симптомів, обмеження фізичної активності, зниження якості життя при поєднанні ХОЗЛ з ожирінням [5]. На сьогодні чітко не визначений негативний чи позитивний вплив ожиріння на тяжкість ХОЗЛ, що може бути пов'язано з відмінностями в методології досліджень, виборі когортних груп, методології статистичного аналізу та потребує подальших досліджень для отримання остаточних відповідей.

Проблемі впливу ожиріння на тяжкість ХОЗЛ було присвячене популяційне, перехресне дослідження KNHANES (2010-2012), метою якого було вивчення особливостей коморбідної патології, клініко-функціонального стану пацієнтів на ХОЗЛ, що страждають ожирінням, порівняно з хворими на ХОЗЛ без ожиріння. Всього було обстежено 618 хворих з середнім показником форсованої життєвої ємності легень (ФЖЄЛ) – $79,47\% \pm 0,69\%$ від належних. Серед обстежених на ХОЗЛ з супутнім ожирінням частота метаболічного синдрому ($P < 0,001$), артеріальної гіпертензії ($P = 0,02$) і загальної кількості супутніх захворювань порівняно з групою хворих на ХОЗЛ з нормальними показниками ІМТ ($2,3 \pm 0,1$ проти $2,0 \pm 0,1$; $P = 0,02$). Крім того, у пацієнтів з супутнім ожирінням встановлені менші показники ФЖЄЛ, порівняно з показниками у хворих контрольної групи (середня ФЖЄЛ $89,32 \pm 1,26$ проти $92,52\% \pm 0,72\%$, $P = 0,037$). Не було значущих відмінностей у скоригованому об'ємі форсованого видиху за 1 секунду (ОФВ₁) і скоригованому ОФВ₁ / ФЖЄЛ між групами. Таким чином, пацієнти з легким ступенем тяжкості ХОЗЛ з супутнім ожирінням мали більше коморбідних станів, зниження показників ФЖЄЛ, що може визначати комбінацію ожиріння і ХОЗЛ як окремих фенотипів та потребує ранньої корекції [18].

Фенотип ХОЗЛ з ожирінням розвивається за рахунок хронічного запалення низької інтенсивності, за рахунок наявності в жировій тканині гормонів, нейромедіаторів, адипоцитокінів, про- та протиза-

пальних інтерлейкінів, що сприяють в умовах хронічної гіпоксії прогресуванню ХОЗЛ, легеневої недостатності [25].

Ожиріння виявляє прямий вплив на фізіологію дихання за рахунок збільшення резистентності грудної клітки, обмеження екскурсії діафрагми, дисфункції скоротливої здатності дихальних м'язів [16]. З підвищенням маси тіла понад норму у хворих на ХОЗЛ знижуються показники ФЖЄЛ, ОФВ₁ та їх співвідношення порівняно з відповідними показниками у пацієнтів з нормальною масою тіла. Індекс маси тіла у хворих на ХОЗЛ асоціювався із ступенем бронхіальної обструкції, а важка бронхіальна обструкція, як і важкий ступінь рестриктивних змін, істотно частіше зустрічались у пацієнтів з ожирінням [27]. Результати іншого дослідження також доводять залежність показників функції зовнішнього дихання (ФЗД) від ступеня ожиріння. Пацієнти з ожирінням і надмірною вагою мали кращі показники ОФВ₁: у хворих на ожиріння середній показник ОФВ₁ склав $55,4\% \pm 19,9\%$ від прогнозованого, з надмірною вагою – $50,0\% \pm 20,4\%$ від прогнозованого, у пацієнтів із нормальною вагою середній показник ОФВ₁ склав $44,2\% \pm 19,4\%$ на тлі зростання показників задишки [скоригована OR з mMRS $\geq 2 = 4,91$ (95% CI 1,80, 13,39)], якості життя пацієнтів, призначення більш високих доз інгаляційних препаратів, ніж у пацієнтів з нормальною масою тіла [2].

Одним із механізмів порушення ФЗД у хворих на ХОЗЛ з супутнім ожирінням є гіперінфляція легень внаслідок бронхообструктивного синдрому, який характерний для пацієнтів на ХОЗЛ, що сприяє збільшенню залишкового об'єму [19]. Пацієнти, що страждають ожирінням, постійно мають зменшений обсяг резервного видиху, який пропорційний ступеню ожиріння [10]. Загальний функціональний обсяг легень зазвичай залишається в межах нормальних значень, хоча в деяких дослідженнях встановлено його зменшення у хворих з тяжким ожирінням (ІМТ $> 45 \text{ кг/м}^2$). Ожиріння пов'язане з невеликим зниженням ОФВ₁ і ФЖЄЛ та їх співвідношенням. В порівнянні з пацієнтами з нормальною масою пацієнти у хворих на ХОЗЛ з супутнім ожирінням знижені показники залишкового та загального об'ємів видиху [17]. Ожиріння при ХОЗЛ, можливо позитивно впливає в стані спокою пацієнтів, і, як наслідок, навіть при незначному фізичному навантаженні, функціональні показники дихання залишаються в межах норми. Підвищене метаболічне навантаження, викликане ожирінням, компенсується підвищеною вентиляційною ефективністю (тобто нижчим вентиляційним еквівалентом CO₂) у цих пацієнтів [8,20].

Супутнє ожиріння у хворих на ХОЗЛ значно знижує толерантність до фізичних навантажень,

що підтверджується результатами когортного дослідження (n=1096), в якому визначалась залежність показників 6-ти хвилинного пішохідного тесту (6ХПТ) і короткочасної фізичної активності. Результати багатфакторного регресійного аналізу доводять прогностичне значення функціонального зниження 6ХПТ для хворих на ХОЗЛ з супутнім ожирінням 1,8 (95% CI; 1,1, 2,9), тому ожиріння при ХОЗЛ слід розглядати як ризик не тільки прогресування ХОЗЛ, але і для зниження функціонального стану пацієнтів [11].

Метою іншого дослідження було оцінити ступінь задишки, функціональних показників дихання та 6ХПТ у пацієнтів на ХОЗЛ в залежності від наявності ожиріння. Було включено 72 хворих на ХОЗЛ з нормальною масою, 80 – з надмірною масою, 66 – з ожирінням. Групи пацієнтів були співставні за статтю, віком і задишкою ($p > 0,05$ для всіх). Пост-аналіз виявив значно вищий показник робочого навантаження, який показали пацієнти з супутнім ожирінням в порівнянні з пацієнтами з нормальною масою ($p < 0,001$). Не було виявлено істотної різниці між середнім навантаженням у пацієнтів з нормальною вагою та пацієнтами, що страждають від ожиріння, або серед пацієнтів з надмірною масою та ожирінням. Кожна група мала суттєво різні середні показники фізичного навантаження ($p = 0,001$). Отримані результати не доводять тісну залежність показників задишки, функціональної здатності пацієнтів від маси тіла [22].

Результати іншого дослідження довели незалежний від'ємний кореляційний зв'язок показників

6ХПТ з показниками віку, оцінки задишки, депресивних розладів та ІМТ у хворих на ХОЗЛ, що підтверджує гіпотезу про наявність різних детермінант фізичної здатності, включаючи легеневі та нелегеневі фактори [21].

В основі зниження толерантності до фізичних навантажень у хворих на ХОЗЛ з супутнім ожирінням лежать наступні механізми: відмінність у фізіологічній відповіді на різні навантаження, слабкість скелетних м'язів і наявність супутніх захворювань. 6ХПТ сприяє більш високому поглинанню кисню, зниженню вентиляційного еквівалента кисню і дискомфорту гомілкових м'язів порівняно з велоергометрією на тлі відсутності вірогідної різниці показників задишки, ФЗД. В даному дослідженні, оцінки задишки та втоми при проведенні велоергометрії та 6ХПТ не були суттєво різними між хворими на ХОЗЛ з нормальною вагою та ожирінням, що свідчить про наявність інших факторів, сприяючих зменшенню 6ХПТ [4,13].

Заключення. На сьогодні залишається дискусійним питання механізмів впливу ожиріння на функціональний стан хворих на ХОЗЛ. Ймовірно, на взаємозв'язок між двома захворюваннями впливають декілька факторів, таких як фенотип ХОЗЛ і розподіл жирової тканини.

Перспективи подальших досліджень. Аналіз літературних джерел обґрунтовує доцільність лікування ожиріння у хворих на ХОЗЛ незалежно від ступеня тяжкості ХОЗЛ, що може бути включено в якості ще однієї терапевтичної рекомендації для пацієнтів з коморбідною патологією.

References

1. Cavaillès A, Brinchault-Rabin G, Dixmier A, Goupil F, Gut-Gobert C, Marchand-Adam S, et al. Comorbidities of COPD. *Eur Respir Rev*. 2013; 22(130): 454–75. PMID: 24293462. DOI: 10.1183/09059180.00008612
2. Cecere LM, Littman AJ, Slatore CG, Udris EM, Bryson CL, Boyko EJ, et al. Obesity and COPD: Associated Symptoms, Health-related Quality of Life, and Medication Use. *COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 2011; 8(4): 275–84. PMID: 21809909. PMCID: PMC3169653. DOI: 10.3109/15412555.2011.586660
3. KhOZL v Ukraine: problemy i puti resheniia. Zdorove Ukrainy. 2015; 9/1. Available from: <http://health-ua.com/article/15486-hozl-v-ukraine-problemy-i-puti-resheniya> [Ukrainian]
4. Ciavaglia CE, Guenette JA, Ora J, Webb KA, Neder JA, O'Donnell DE. Does exercise test modality influence dyspnoea perception in obese patients with COPD? *Eur Respir J*. 2014; 43(6): 1621–30. PMID: 24311769. DOI: 10.1183/09031936.00151513
5. Divo MJ, Cabrera C, Casanova C, Marin JM, Pinto-Plata VM, de-Torres JP, et al. Comorbidity distribution, clinical expression and survival in COPD patients with different body mass index. *Chronic Obstr Pulm Dis*. 2014; 1(2): 229–38. PMID: 28848824. PMCID: PMC5556867. DOI: 10.1532/jcopdf.1.2.2014.0117
6. Fabbri L, Luppi F, Beghe B, Rabe K. Complex chronic comorbidities of COPD. *Eur Respir J*. 2008; 31(1): 204-12. PMID: 18166598. DOI: 10.1183/09031936.00114307
7. Feshchenko Y, Iashyna L, Nugmanova D, Gyrina O, Polianska M, Markov A, et al. Chronic obstructive pulmonary disease, bronchial asthma and allergic rhinitis in the adult population within the commonwealth of independent states: rationale and design of the CORE study. *BMC Pulm Med*. 2017 Oct 10; 17(1): 131. PMID: 29017524. PMCID: PMC5634889. DOI: 10.1186/s12890-017-0471-x
8. Gagnon P, Guenette J, Langer D, Laviolette L, Mainguy V, Maltais F, et al. Pathogenesis of hyperinflation in chronic obstructive pulmonary disease. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 2014; 9(1): 187–201. PMID: 24600216. PMCID: PMC3933347. DOI <https://doi.org/10.2147/COPD.S38934>

9. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease, revised 2018. (GOLD 2018). Global initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, Inc., 2018. 142 p.
10. Jones RL, Nzekwu MM. The effects of body mass index on lung volumes. *Chest*. 2006; 130(3): 827–33. PMID: 16963682. DOI: 10.1378/chest.130.3.827
11. Katz P, Iribarren C, Sanchez G, Blanc PD. Obesity and Functioning Among Individuals with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). *COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 2016; 13(3): 352–9. PMID: 26683222. PMCID: PMC4951092. DOI: 10.3109/15412555.2015.1087991
12. Korean Endocrine Society and Korean Society for the Study of Obesity. Management of obesity, 2010 recommendation. *Endocrinol Metab*. 2010; 25(4): 301–4. doi: 10.3803/EnM.2010.25.4.301
13. Maatman RC, Spruit MA, van Melick PP, Peeters JP, Rutten EP, Vanfleteren LE, et al. Effects of obesity on weight-bearing versus weight-supported exercise testing in patients with COPD. *Respirology*. 2016; 21(3): 483–8. PMID: 26647921. doi: 10.1111/resp.12700
14. Makarevich AE. K probleme klinicheskikh fenotipov khronicheskoi obstruktivnoi bolezni legkikh. *Praktikiuchii likar*. 2016; 3: 57–67. [Ukrainian]
15. Nugmanova D, Feshchenko Y, Iashyna L, Gyrina O, Malynovska K, Mammadbayov E, et al. BMC Pulmonary Medicine The prevalence, burden and risk factors associated with chronic obstructive pulmonary disease in Commonwealth of Independent States (Ukraine, Kazakhstan and Azerbaijan): results of the CORE study (2018). *BMC Pulm Med*. 2018; 18: 26. PMID: 29382317. PMCID: PMC5791247. doi: 10.1186/s12890-018-0589-5
16. O'Donnell DE, Ciavaglia CE, Neder JA. When obesity and chronic obstructive pulmonary disease collide: physiological and clinical consequences. *Ann Am Thorac Soc*. 2014; 11(4): 635–44. PMID: 24625243. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201312-438FR
17. Ora J, Laveneziana P, Wadell K, Preston M, Webb KA, O'Donnell DE. Effect of obesity on respiratory mechanics during rest and exercise in COPD. *J Appl Physiol*. 2011; 111(1): 10–19. PMID: 21350021. DOI: 10.1152/japplphysiol.01131.2010
18. Park JH, Lee JK, Heo EY, Kim DK, Chung HS. The effect of obesity on patients with mild chronic obstructive pulmonary disease: results from KNHANES 2010 to 2012. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2017; 12: 757–63. PMID: 28280320. PMCID: PMC5338838. DOI: 10.2147/COPD.S126192
19. Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, Crapo RO, Burgos F, Casaburi R, et al. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J*. 2005; 26(5): 948–68. PMID: 16264058. DOI: 10.1183/09031936.05.00035205
20. Petrovic M, Reiter M, Zipko H, Pohl W, Wanke T. Effects of inspiratory muscle training on dynamic hyperinflation in patients with COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2012; 7: 797–805. PMID: 23233798. PMCID: PMC3516469. DOI: 10.2147/COPD.S23784
21. Rodríguez DA, García-Aymerich J, Valera JL, Saucedo J, Toghiani B, Galdiz JB, et al. a on behalf of the PAC-COPD Study Group. Determinants of exercise capacity in obese and non-obese COPD patients. *Respiratory Medicine*. 2014; 108: 745–51. PMID: 24565602. DOI: 10.1016/j.rmed.2014.02.004
22. Şahin HD, Naz İ, Varol Y, Kömürçüoğlu B. The effect of obesity on dyspnea, 6 minute walk distance, walk work and workload in patients with COPD. *European Respiratory Journal*. 2017; 50: PA692. DOI: 10.1183/1393003.congress-2017.PA692
23. World Health Organization. Obesity: Preventing and Managing the Global Epidemic. World Health Organization, 2000. Available from: <http://www.who.int/iris/handle/10665/42330>
24. Ohienko VP. Statystychni dani po poshyrenniu ozhyrinnia v Ukraini i sviti zahalom. Available from: <http://medstat.gov.ua/ukr>. [Ukrainian]
25. Ospanova TS, Bilchenko OS, Bolokadze YeO. Deiaki fenotypy u khvorykh na khronichne obstruktyvne zakhvoriuvannia lehen. *Ekspyrymentalna i klinichna medytsyna*. 2015; 4(69): 48–52. [Ukrainian]
26. Ostrovskiy MM, Herych PR. Do pytannia polimorbidnosti ta komorbidnosti u khvorykh na KhOZL. *Ukr pulmonologichnyi zhurn*. 2011; 4: 19–24. [Ukrainian]
27. Radchenko OM, Pylypiv LI. Vplyv ozhyrinnia na funktsiiu zovnishnoho dykhannia u patsientiv z khronichnym obstruktyvnym zakhvoriuvanniam lehen. *Zhurnal klinichnykh ta eksperymentalnykh medychnykh doslidzhen*. 2017; 5(1): 593–6. [Ukrainian]
28. Tolokh OS, Rudnytska ND, Chulovska UB, Volnytska Khl. Optymizatsiia terapii KhOZL z urakhuvanniam klinichnoho fenotypu. *Klin imunologhiia. Alerholohiia. Infektolohiia*. 2015; 9/10: 3–10. [Ukrainian]

УДК 616.24-002-056.5

ОСОБЕННОСТИ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ОБСТРУКТИВНЫМ ЗАБОЛЕВАНИЕМ ЛЕГКИХ С СОПУТСТВУЮЩИМ ОЖИРЕНИЕМ **Кузнецова Л. Ф., Гопко А. Ф.**

Резюме. В обзорной статье рассмотрены вопросы зависимости некоторых функциональных показателей у больных хроническим обструктивным заболеванием легких в зависимости от наличия ожирения.

Согласно последним рекомендациям выделяют пять клинических фенотипов хронического обструктивного заболевания легких, однако недостаточно изучен фенотип хронического обструктивного заболевания легких с ожирением, развивающийся вследствие хронического воспаления низкой интенсивности, за счет наличия в жировой ткани гормонов, нейромедиаторов, адипоцитокинов, про- и противовоспалительных интерлейкинов, способствующих в условиях хронической гипоксии прогрессированию хронического обструктивного заболевания легких и легочной недостаточности. Ожирение влияет на физиологию дыхания за счет увеличения резистентности грудной клетки, ограничения экскурсии диафрагмы, дисфункции сократительной способности дыхательных мышц. Таким образом, с повышением массы тела сверх нормы у больных хроническим обструктивным заболеванием легких снижаются показатели ОФВ1, форсированной жизненной емкости легких и их соотношение, остаточный и общий объемы выдоха, что подтверждается рядом исследований. Кроме ухудшения спирометрических показателей сопутствующее ожирение у больных хроническим обструктивным заболеванием легких значительно снижает толерантность к физическим нагрузкам и повышает степень одышки. Именно различие в физиологическом ответе на различные нагрузки, слабость скелетных мышц и наличие сопутствующих заболеваний является причиной снижения толерантности к физическим нагрузкам у больных хроническим обструктивным заболеванием легких с сопутствующим ожирением. Итак, на сегодня остается дискуссионным вопрос механизмов влияния ожирения на функциональное состояние больных хроническим обструктивным заболеванием легких. Вероятно, на взаимосвязь между двумя заболеваниями влияют несколько факторов, таких как фенотип хронического обструктивного заболевания легких и распределение жировой ткани.

Ключевые слова: хроническое обструктивное заболевание легких, ожирение, функциональные показатели.

UDC 616.24-002-056.5

Features of Functional Indicators in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients with Obesity

Kuznetsova L. F., Gopko O. F.

Abstract. The review article examines the question of the dependence of some functional parameters in chronic obstructive pulmonary disease patients depending from obesity. The low body mass index was considered an independent risk factor for mortality in chronic obstructive pulmonary disease patients, however, several studies showed a significant aggravation of the respiratory symptoms, limiting physical activity and aggravation the quality of life when chronic obstructive pulmonary disease combine with obesity.

Today, the problem of obesity effects on the severity of chronic obstructive pulmonary disease remains unclear, which may be due to differences in research methodology, cohort groups selection, statistical analysis methodology and requires further research for final responses. According to the last recommendations, five clinical phenotypes of chronic obstructive pulmonary disease were identified. One of them is the phenotype of chronic obstructive pulmonary disease with obesity, which develops due to chronic inflammation of low intensity, due to the presence of hormones, neurotransmitters, adipocytokines, pro- and anti-inflammatory interleukins in the adipose tissue, which contribute to the progression of chronic obstructive pulmonary disease, pulmonary insufficiency due to chronic hypoxia. Obesity has a direct effect on the physiology of respiration due to increased chest resistance, limitation of diaphragmatic excursion, dysfunction of the contractile ability of the respiratory muscles. Thus, increase the body weight in chronic obstructive pulmonary disease patients leads to the decrease of FEV1, FVC, FEV1/FVC, residual and total exhalation rates, which confirmed by a number of studies. In addition to the decrease of spirometric indicators, obesity in chronic obstructive pulmonary disease patients significantly reduces tolerance to physical activity and increase the degree of breathlessness. The difference in the physiological response to various loads, the weakness of skeletal muscles and the presence of concomitant diseases is the reason for reducing tolerance to physical activity in chronic obstructive pulmonary disease patients with obesity. For today the question of mechanisms of obesity influence on the functional state of chronic obstructive pulmonary disease patients remains discursive. Possibly, the relationship between diseases is affected by several factors, such as the chronic obstructive pulmonary disease phenotype and the distribution of adipose tissue.

Keywords: chronic obstructive pulmonary disease, obesity, functional indicators.

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

Стаття надійшла 27.03.2019 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs04.04.019

УДК 616-02:616.314.17-008.1:616.311.2:616-008.811.9:616-036.4

Лисоконь Ю. Ю.

СУЧАСНІ УЯВЛЕННЯ ПРО ЕТІОЛОГІЮ ТА ЛІКУВАННЯ ПЕРІАПІКАЛЬНИХ ВОГНИЩ ЗАПАЛЕННЯ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна

dentis1408@gmail.com

Проблема лікування періодонтитів є однією з важливих і не повністю вирішених завдань терапевтичної стоматології. Це пов'язано зі значною поширеністю цього захворювання, складністю і трудомісткістю лікарських маніпуляцій, великим відсотком невдач і ускладнень при лікуванні, а також частою відсутністю стабільності результатів, отриманих при використанні відомих методів лікування.

Серед усіх захворювань щелепно-лицьової області питома вага хронічних періодонтитів становить, за даними різних авторів, від 15 до 30%, навколокоренових кіст – від 7 до 12%. Захворювання періодонта є однією з основних причин видалення зубів.

Хронічний періодонтит в 85–98% випадків є причиною гострих запальних процесів щелепно-лицьової ділянки (періостит, абсцес, флегмона, лімфаденіт, остеомієліт щелепи). В останнє десятиліття, незважаючи на значне збільшення обсягу стоматологічної допомоги, кількість хворих з гострими запальними захворюваннями щелепно-лицьової ділянки та шиї не зменшується.

Мета лікування періодонтиту – ліквідація запалення в періапикальній ділянці, виключення патогенного впливу на організм одонтогенного запального вогнища, регенерація структури тканин періодонта і відновлення функції зуба. Ефективність консервативного лікування періодонтитів в середньому дорівнює 85%, і цей показник варіює залежно від клінічної форми захворювання, засобів і методів лікування, резистентності організму хворого і багатьох інших чинників. Труднощі лікування деструктивних форм хронічного періодонтиту обумовлені тривалістю процесів регенерації вогнища деструкції в періапикальній ділянці, що спостерігаються в основному через 6-12 місяців і більше, після завершення ендодонтичного лікування.

Важливість проблеми полягає ще й в тому, що деструктивне вогнище в періодонті є джерелом хронічної інфекції. Запальне вогнище при періодонтиті (як гострому, так і хронічному) при нормальній реактивності організму представляє захис-

ну реакцію організму. Разом з тим при порушенні функцій імунної системи тривале існування вогнища хронічної інфекції призводить до зниження рівня неспецифічної резистентності організму і, як наслідок, до розвитку і ускладнення перебігу системних вогнищево-обумовлених захворювань.

Вищепереліченими причинами і пояснюються соціально-медична значимість проблеми хронічного деструктивного періодонтиту і надзвичайна актуальність постійного пошуку нових ефективних методів його лікування.

Ключові слова: періодонтит, вогнище деструкції, мікробна інвазія, сучасні методи лікування періодонтитів.

Вступ. Серед багатьох проблем стоматології ендодонтія займає не останнє місце. Так, в даний час встановлено, що ускладнення карієсу є основною причиною видалення зубів, а наявність одонтогенного вогнища може стати причиною виникнення вогнищево-обумовлених захворювань [1]. Поширеність ускладнень карієсу досягла 90%, а якісне пломбування коренових каналів має місце тільки в 18% випадків [2].

Хронічні форми по частоті зверненнями посідають третє місце після карієсу і пульпіту [3]. З хронічних форм запалення періодонта частіше за інших загострення дають гранулюючий і гранулематозний періодонтити, рідше фіброзний.

Є численні свідчення [4, 5, 6] на присутність ендотоксинів в кореновому каналі зубів з некротизованою пульпою, які викликають запалення в періапикальних тканинах навіть при відсутності мікроорганізмів.

Гранулююча форма хронічного періодонтиту визнається найбільш активною, тобто небезпечною в розумінні осередкованого впливу на організм в цілому. Внаслідок резорбтивного процесу токсичні продукти запалення всмоктуються в кров більшою мірою, ніж при інших формах хронічного періодонтиту, і, отже, викликають загальну інтоксикацію організму [7]. Однак, будучи найактивнішою

формою, гранулюючий періодонтит найбільше піддається лікуванню, і дає більш високий відсоток сприятливих результатів при неоперативних методах лікування і нерідко переходить в хронічний фіброзний періодонтит [8].

Діагноз хронічний гранулематозний періодонтит ставлять головним чином на підставі рентгенологічних даних, спостерігається картина невеликого вогнища розрідження з чітко відмежованими краями округлої або овальної форми розміром близько 0,5 см [9]. Прикореневі гранульоми частіше локалізуються на верхній щелепі (63%), рідше – на нижній (37%). Найбільша кількість гранульом (54%) виявляється в області великих, а потім малих корінних зубів (38%). При відсутності лікування або неповному пломбуванні кореневого каналу гранульома перетворюється в кістогранульому (0,5–0,8 см) або навколокореневу (радикулярну) кісту (більше 0,8 см).

Виявлено існування закономірної залежності результату приверхівкових захворювань від стану неспецифічної резистентності організму [10].

Періапікальний деструктивний процес виникає тільки при наявності бактерій в кореновому каналі. В інфікованому кореновому каналі можна виявити від 1–12 ізолюваних штамів бактерій, а кількість одиночних бактерій варіює від 100 до 10 млн. Існує прямий взаємозв'язок між розміром періапікального вогнища і числом видів бактерій, а так само їх загальною кількістю. Таким чином, більшість штамів бактерій можуть бути ізолювані від кореневого каналу зубів з великими вогнищами деструкції кісткової тканини [11].

При наявності періапікального абсцесу некротизована тканина навколо верхівки кореня пронизана бактеріями і обмежена нейтрофілами. Вважається, що активна роль у формуванні періапікальних дефектів належить чорно-пігментованим бактеріальним формам *P. intermedia*.

Мікроорганізми і їх токсичні продукти метаболізму відповідальні не тільки за некроз пульпи, а й за періапікальне запалення, метою ендодонтичного лікування є усунення патогенних бактерій і запобігання повторного інфікування [12]. Відповідно вплив на інфекцію в трьох системах (макроканал, мікроканали і періодонт). Це досягається за рахунок механічного очищення кореневого каналу, антибактеріальної дії розчинів для промивання каналу, тимчасових пов'язок і герметичного пломбування кореневих каналів і коронкової частини зуба. При недостатній герметичності реставрації в 50% випадків через 42 дня виявлялися бактерії в періапікальних тканинах, хоча канали були запломбовані методом латеральної конденсації гутаперчею [13, 14]. А для лікування періапікальних тканин не-

обхідно створити депо біологічно активних препаратів.

Хронічний періапікальний дефект має чотири основних складових [15]:

- 1) інфільтрат з лімфоцитів і плазматичних клітин;
- 2) грануляційну тканину;
- 3) проліферацію залишкового епітелію *Malassez*;
- 4) сполучнотканинну капсулу з фібробластами і пучками колагенових волокон.

На рентгенограмі хронічний осередок періапікального запалення проявляється у вигляді круглої або овальної ділянки розрідження кісткової тканини з чіткими, рідше розпливчастими, дифузними межами [16].

Пульпа зуба сполучається з пародонтом через апікальний отвір. У зв'язку з цим під час відсутності повноцінного лікування запальний процес може поширюватися з пульпи зуба в періапікальні тканини (Beertsen W, 2000). Процес починається з поширення запалення в періодонтальну зв'язку. Однак пізніше до нього приєднується резорбція цементу і альвеолярної кістки [17]. Таким чином, запалення захоплює всі структури пародонту. Запальний процес призводить до деструкції кісткової тканини, при цьому вогнище деструкції може захоплювати значну частину альвеолярного відростка.

Можливість мікробної інвазії і колонізації мікроорганізмів в корневих каналах була доведена більш століття назад. Питання про важливість мікробного фактора в розвитку запалення пульпи і пародонту отримало широке висвітлення в медичній літературі [12]. Науково підтверджена інфекційна теорія була лише в 1960-х роках, коли було експериментально доведено, що у тварин, що утримуються в асептичних умовах, розвиток пульпіту і періодонтиту не відбувається навіть при вскритті пульпової камери. Клінічні дослідження підтвердили, що розвиток періодонтиту з резорбцією кісткової тканини відбувається тільки в разі проникнення мікроорганізмів в некротизовані тканини пульпи [13]. Більше того, було виявлено, що мікробні штами, отримані з корневих каналів зубів з періодонтитом, при їх введенні в кореневі канали здорових зубів призводять до розвитку періапікального запалення [18].

У разі присутності в каналі мікроорганізмів вихід інструментів за апікальний отвір, навпаки, сприяє поширенню інфекції. Інфіковані ендодонтичні інструменти призводять до утворення колотих ран в періапікальних тканинах, при цьому мікроорганізми живуть і розмножуються краще в пошкоджених і некротизованих тканинах [19]. З цієї ж причини в умовах розкриття апікального отвору може розвинути проліферація епітеліальних клітин в періодонтальній зв'язці з утворенням кісти [20].

Ендодонтичне лікування зубів з нежиттєздатною пульпою складається з трьох основних фаз [21]:

1. Механічна та медикаментозна обробка кореневого каналу з видаленням некротизованої пульпарної тканини і мікроорганізмів;
2. Остаточна дезінфекція кореневого каналу і створення оптимальних умов для загоєння періапикальних тканин;
3. Обтурація кореневого каналу матеріалом, що забезпечує герметичну ізоляцію періодонта від мікробної інвазії.

У зв'язку з цим в ідеалі антисептик для внутрішньоканального введення повинен володіти пролонгованою антибактеріальною дією. Безсумнівно, що з часом з'являються препарати з системою контрольованого виділення активної речовини. На сьогоднішній день ефективним і надійним препаратом для обтурації кореневих каналів з пролонгованою антибактеріальною дією є паста, отримана при змішуванні гідроксиду кальцію з фізіологічним розчином [22]. Теорія про використання гідроксиду кальцію в лікуванні зубів з нежиттєздатною пульпою з'явилася емпіричним шляхом. Виявилося, що введення гідроксиду кальцію в кореневий канал має великий вплив на виділення ексудату з періапикальної ділянки. У зв'язку з цим було зроблено висновок про протизапальну дію матеріалу, а саме про його здатність переводити запалення в періапикальній області з ексудативної в репаративну фазу. Було також відзначено, що дуже скоро після заповнення кореневого каналу гідроксидом кальцію в періапикальній ділянці спостерігаються ознаки загоєння, а вже через 2–3 місяці відзначається повна регенерація.

Пролонгований антибактеріальний ефект паст на основі гідроксиду кальцію залежить від її здатності до постійного підтримання лужного середовища [23]. Згодом кров, ексудат і тканинна рідина призводять до поступового зниження рН пасти гідроксиду кальцію, при цьому в зубах з вираженими ексудативними явищами в періапикальних тканинах вже через 2–3 тижні після пломбування каналу рівень рН пасти знижується до 8; Відповідно, препарат позбавляється своєї антибактеріальної дії.

Метод передбачає лікування зуба гідроксидом кальцію аж до зникнення або, принаймні, зменшення патологічного вогнища в періапикальних тканинах, що зазвичай займає від 3 до 12 місяців: чи навіть більше [24]. Перший, раз заміну препарату в каналі проводять через 2–3 тижні, і далі 1 раз в 3 місяці. Метою лікування є підвищення ефективності боротьби з інфекцією в системі кореневого каналу і поліпшення процесів регенерації твердих і м'яких тканин періодонта.

Клінічну та рентгенологічну оцінку віддалених результатів ендодонтичного лікування зубів з не-

життєздатною пульпою проводять спочатку кожні 3–6 місяців, а потім, при необхідності 1 раз в рік до появи ознак повної регенерації.

Процес регенерації в періапикальних тканин може завершитися відносно швидко, протягом 3–6 місяців, проте іноді для повного загоєння навіть невеликого вогнища деструкції періодонта потрібні роки. В цьому випадку, якщо через 4 роки після ендодонтичного лікування зубів з якісно заповненими каналами без будь-яких клінічних проявів рентгенологічно відзначаються ознаки розрідження кісткової тканини, слід прийняти рішення про те, чи можна вважати даний результат прийнятним або ж потрібне повторне ендодонтичне лікування або хірургічна корекція [25].

Однак той факт, що утворення твердого тканинного бар'єру займає кілька місяців, змусив дослідників зайнятися пошуком нових методів, що дозволяють домогтися закриття апікального отвору і підготувати канал до пломбування відразу ж після дезінфекції, а саме через 2–3 тижні. При цьому в каналах з паралельними стінками і відносно вузьким апікальним отвором були отримані певні позитивні результати при створенні апікального корка з дентинних ошук, зібраних при обробці стінок каналу [26]. Оскільки ошурками є власний дентин пацієнта, вони прекрасно діють на тканини пародонту. Згодом відбувається їх «цементування» під дією тканинної рідини, при цьому цемент кореня проникає в пробку і покриває її поверхню, котра обернена в бік періодонтальної зв'язки.

Схожих результатів вдається домогтися при використанні нового цементу на основі мінерального триоксидного агрегата (МТА), що дозволяє після дезінфекції кореневого каналу формувати апікальний корок. Матеріал добре переноситься тканинами пародонту. При цьому на поверхні корку з МТА, оберненого в бік періодонтальної щілини, відзначається відкладення цементу [27]. Однак в наукових дослідженнях віддалених результатів цих методик на сьогоднішній день ще не існує.

В 2005 році групою вчених було розроблено новий спосіб лікування пульпіту, що включає комплекс заходів із застосуванням низькочастотного ультразвуку лікувальної пов'язки солкосерилу, що проводиться при вітальній пульпектомії в 2 відвідування, що знижує ступінь вираженості посттравматичних змін періапикальних тканин і ризик розвитку подальшого некрозу і рубцевого заміщення в періодонті [28].

Деякі автори рекомендують проводити ультразвукову обробку кореневого каналу з дистильованою водою перед кожним сеансом депофореза і закладати між відвідинами в кореневий канал антибактеріальну суміш з порошку ципролету,

леворину та метронідазолу, взятих в рівних кількостях і замішаних з дистильованою водою до консистенції пасти [29].

Також існує думка, що до ефективності застосування лікарського комплексу, що містить «Фосфадент-біо», офлоксацин, ністатин для ефективно пролонгованої антимікробної дії при повторному лікуванні хронічних деструктивних форм періодонтиту, так як одонтогенний запальний процес не є результатом моноінфекції. Пасту рекомендують вводити в кореневий канал на 5 днів під герметичну пов'язку. При хронічній гранулючій формі періодонтиту автор рекомендує впливати високоінтенсивним лазерним випромінюванням [30].

Ряд авторів вивчали можливість і доцільність ендодонтичного лікування з використанням різних матеріалів і методів заапикальної дії. При цьому обґрунтовувалася клінічна ефективність внутрішньоканального оптимізуючого впливу на процеси репаративної регенерації періапикальної кісткової тканини.

Було запропоновано застосування пептидних біорегуляторів «VIVAX DENT», котрі оптимізують зростання і відновлення кісткової тканини через 1,5 місяці після лікування хронічних періодонтитів зубів [31].

Проведенні дослідження щодо застосування внутрішньокореневого пломбувального матеріалу «Тіедент» при консервативному ендодонтичному лікуванні деструктивних форм хронічного періодонтиту, котре сприяло підвищенню ефективності лікування, що проявлялося зниженням частоти ускладнень в найближчі терміни після лікування, а також сприяло регенерації кісткових структур в навколо-верхівкових ділянках у віддалені терміни до 2-х років [32].

Запропонований метод лікування із застосуванням наноструктурованого гелю гідроксиапатиту і пористого нікеліда титану, котрий сприяв відновленню деструктивно зміненого періодонта і відновленню причетного до процесу деструкції кісткової тканини пародонту в мінімальні терміни на будь-якій стадії розвитку захворювання, незважаючи на похилий вік деяких пацієнтів. Розсмоктування матеріалу в осередку деструкції йде паралельно з процесом ремоделювання кісткової тканини, тобто дорівнює періоду ремоделювання здорової кістки [33].

Таким чином, сучасна стоматологія виробила стандарти ендодонтичного лікування, що включають інструментальний, фармакологічний, фізіотерапевтичний вплив на канал кореня зуба, що дозволяють досягнути повного усунення в ньому слідів інфекційно-запального процесу.

Заключення. Отже, є великий обсяг публікацій, котрі на високому рівні висвітлюють питання лікування хворих з хронічними формами періодонтитів. При цьому використовуються різні технології, матеріали і методи ендодонтичного впливу, які обґрунтовують необхідність застосування заапикальної терапії при лікуванні вогнищ деструкції кісткової тканини зуба. Однак в доступних нам джерелах відсутні роботи, що комплексно і детально висвітлюють проблему наукового обґрунтування і клінічної реалізації відновлення періапикального вогнища кісткової тканини зуба при хронічних деструктивних періодонтитах. В літературі недостатньо досліджень, котрі детально описують динаміку формування заапикальної кісткової тканини зуба і реакції морфологічної адаптації деструктивного вогнища на введення кісткопластичних матеріалів.

References

1. Borovskij EV. Lechenie oslozhnenij kariesa zubov: problemy i ih reshenija. *Stomatologija*. 2009; 1: 21-24. [Russian]
2. Borovskij EV. *Klinicheskaja jendodontija*. Izd-e 4-e. M: Izd-vo Simvol Pljus; 2015. 176 s. [Russian]
3. Ivanov AC. *Rukovodstvo po lazeroterapii stomatologicheskij zabolevanij*. SPb; 2017. 69 s. [Russian]
4. Barthel CR, Zimmer S, West G, Roulet JF. Bacterial leakage in obturated root canals following the use of different intracanal medicaments. *Endod Dent Traumata*. 2016; 16(6): 282-6. PMID: 11202895. <https://doi.org/10.1034/j.1600-9657.2000.016006282.x>
5. Preshaw PM, Seymour RA, Heasman PA. Current concepts in periodontal pathogenesis. *Dent Update*. 2015; 31(10): 570-2, 574-8. PMID: 15656071. DOI: 10.12968/denu.2004.31.10.570
6. Lacevic A, Vranic E, Zulic I. Etiological findings in endodontic-periodontal infections. *Bosn J Basic Med Sci*. 2018; 4 (1): 57-61. <https://doi.org/10.17305/bjbm.2004.3464>
7. Bascones A, Gamonal J, Gomez M, Silva A, Gonzalez MA. New knowledge of the pathogenesis of periodontal disease. *Quintessence Int*. 2014; 35(9): 706-16. PMID: 15470994
8. Mombelli A, Brochut P, Plagnat D, Casagni F, Giannopoulou C. Enamel matrix proteins and systemic antibiotics as adjuncts to non-surgical periodontal treatment: clinical effects. *J Clin Periodontol*. 2005; 32(3): 225-30. PMID: 15766363. DOI: 10.1111/j.1600-051X.2005.00664.x
9. Rabuhina HA, Grigor'janc LA, Badaljan A. Rol' rentgenologicheskogo issledovanija pri jendodon- ticheskom i hirur- gicheskom lechenii zubov. *Novoe v stomatologii*. 2010; 6: 39-41. [Russian]

10. Maksimovskij JuM. Bakteriologicheskij aspekt periodontita. *Novoe v stomatologii*. 2001; 6(96): 8-13. [Russian]
11. Barer GM, Carev VN, Ovchinnikova IA. Kompleksnoe antibakterial'noe lechenie apikal'nogo periodontita. *Klinicheskaja stomatologija*. 1999; 1: 18-22. [Russian]
12. Bystrom A, Sundqvist G. The antibacterial action of sodium hypochlorite and EDTA in 60 cases of endodontic therapy. *Int Endod J*. 2017; 18(1): 35-40. PMID: 3922900. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2591.1985.tb00416.x>
13. Mandel E, Machton P, Torabinejad M. Clinical diagnosis and treatment of endodontic and periodontal lesions. *Quintessence Intern*. 2013; 24: 135-9. PMID: 8511265
14. Langeland K, Rodrigues H, Dowden W. Periodontal disease, bacteria and pulpa histopathology. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology*. 2013; 37(2): 257-70. PMID: 4520855. [https://doi.org/10.1016/0030-4220\(74\)90421-6](https://doi.org/10.1016/0030-4220(74)90421-6)
15. Orstavik D, Kerekes K, Eriksen HM. The periapical index: a scoring system for radiographic assessment of apical periodontitis. *Endod Dent Traumatol*. 2015; 2(1): 20-34. PMID: 3457698. <https://doi.org/10.1111/j.1600-9657.1986.tb00119.x>
16. Wagenberg BD. Considerations in treatment planning of the periodontal patient. *Dent Today*. 2015; 24(3): 108, 110-2, 114.
17. Lacevic A, Vranic E, Zulic I. Etiological findings in endodontic-periodontal infections. *Bosn J Basic Med Sci*. 2014; 4(1): 57-61. <https://doi.org/10.17305/bjbms.2004.3464>
18. Lu HK, Chei CJ. Efficacy of subgingivally applied minocycline in the treatment of chronic periodontitis. *J Periodontal Res*. 2015; 40(1): 20-7. PMID: 15613075. DOI: 10.1111/j.1600-0765.2004.00763.x
19. Schätzle M, Loe H, Lang NP, Bürgin W, Anerud A, Boysen H. The clinical course of chronic periodontitis. *J Clin Periodontol*. 2004; 31(12): 1122-7. PMID: 15560816. DOI: 10.1111/j.1600-051X.2004.00634.x
20. Van Dyke TE, Sheilesh D. Risk factors for periodontitis. *J Int Acad Periodontol*. 2016; 7(1): 3-7. PMID: 15736889. PMID: PMC1351013
21. Preshaw PM, Heasman P.A. Periodontal maintenance in a specialist periodontal clinic and in general dental practice. *J Clin Periodontol*. 2015; 32(3): 280-6. PMID: 15766371. DOI: 10.1111/j.1600-051X.2005.00659.x
22. Bystrom A, Claesson R, Sundqvist G. The antibacterial effect of camphorated paramonochlorophenol, camphorated phenol and calcium hydroxide in the treatment of infected root canals. *Endod Dent Traumatol*. 2014; 1(5): 170-5. PMID: 3865763. <https://doi.org/10.1111/j.1600-9657.1985.tb00652.x>
23. Al-Nazhan S. Antimicrobial activity of extracts of calcium hydroxide points. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2015; 93(5): 593-5. <https://doi.org/10.1067/moe.2002.121901>
24. De Moor R. Calcium hydroxide-based pastes used in endodontics. *Rev Beige Med Dent*. 2013; 58(1): 34-48. PMID: 12894662
25. Cortellini P, Bowers GM. Periodontal regeneration of intrabony defects: an evidence-based treatment approach. *International Journal of Periodontics & Restorative Dentistry*. 2015; 15(2): 128-45. PMID: 8593979
26. Ehrmann EH, Messer HH, Adams GG. The relationship of intracanal medicaments to postoperative pain in endodontics. *Int Endod J*. 2014; 36(12): 868-75. PMID: 14641427. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2591.2003.00735.x>
27. Mel'nichuk GM, Rozhko MM. *Praktichna odontologija kurs lekcij iz kariesu ta nekariozних urazhen' zubiv, pul'pitu i periodontitu*. Navchal'nij posibnik. Ivano-Frankivs'k; 2013. 397 s. [Ukrainian]
28. Patent № 2235569 RU. Sposob lechenija pul'pita ot 10.09.2004. Afanas'ev VV, Berezhnoj VP, Volova JIT. [Russian]
29. Fedorova FM. *Kliniko-laboratornoe obosnovanie povtornogo lechenija hronicheskogo periodontita s primeneniem metoda depoforeza*: Abstr. PhD. (Med.). Samara; 2006. 20s. [Russian]
30. Shuhorova JuA. *Kliniko-immunologicheskie saspekty i optimizacija metodov povtornogo lechenija hronicheskikh form periodontita*: Abstr. PhD. (Med.). Samara; 2008. 24 s. [Russian]
31. Kolesnichenko MV. Za ramkami privychnogo lechenija! Real'nyj opyt primenenija peptidnyh bioregulatorov «VIVAX DENT» v bor'be s razrusheniem kostnoj tkani. *Dental Tribune*. 2014; 7: 2-4. [Russian]
32. Mitronin AV. Lechenie destruktivnyh form hronicheskogo periodontita s primeneniem materiala «Tijedent». *Jendodontija today*. 2012; 2(3-4): 23-5. [Russian]
33. Gurfinkel' JH. *Lechenie destruktivnyh form hronicheskogo periodontita s primeneniem nano-gelja gidroksiappatita kal'cija i poristogo nikelida titana*: Abstr. PhD. (Med.). M; 2017. 24 s. [Russian]

УДК 616-02:616.314.17-008.1:616.311.2:616-008.811.9:616-036.4

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ЭТИОЛОГИИ И ЛЕЧЕНИЕ ПЕРИАПИКАЛЬНЫХ ОЧАГОВ ВОСПАЛЕНИЯ **Лысоконь Ю. Ю.**

Резюме. Проблема лечения периодонтита является одной из важных и не полностью решенных задач терапевтической стоматологии. Это связано со значительной распространенностью этого заболевания, сложностью и трудоемкостью врачебных манипуляций, большим процентом неудач и осложнений при лечении, а также частым отсутствием стабильности результатов, полученных при использовании известных методов лечения.

Среди всех заболеваний челюстно-лицевой области удельный вес хронических периодонтитов составляет, по данным разных авторов, от 15 до 30%, околокорневых кист – от 7 до 12%. Заболевания периодонта являются одной из основных причин удаления зубов.

Хронический периодонтит в 85–98% случаев является причиной острых воспалительных процессов челюстно-лицевой области (периостит, абсцесс, флегмона, лимфаденит, остеомиелит челюсти). В последнее десятилетие, несмотря на значительное увеличение объема стоматологической помощи, количество больных с острыми воспалительными заболеваниями челюстно-лицевой области и шеи не уменьшается.

Цель лечения периодонтита – ликвидация воспаления в периапикальной области, исключение патогенного влияния на организм одонтогенного воспалительного очага, регенерация структуры тканей периодонта и восстановление функции зуба. Эффективность консервативного лечения периодонтитов в среднем равна 85%, и этот показатель варьирует в зависимости от клинической формы заболевания, средств и методов лечения, резистентности организма больного и многих других факторов. Трудности лечения деструктивных форм хронического периодонтита обусловлены длительностью процессов регенерации очага деструкции периапикальной области, отмечающихся в основном спустя 6–12 месяцев и более после завершения эндодонтического лечения.

Важность проблемы состоит ещё и в том, что деструктивный очаг в периодонте является источником хронической инфекции. Воспалительный очаг при периодонтите (как остром, так и хроническом) при нормальной реактивности организма представляет защитную реакцию организма. Вместе с тем при нарушении функций иммунной системы длительное существование очага хронической инфекции приводит к снижению уровня неспецифической резистентности организма и, как следствие, к развитию и осложнению течения системных очагово-обусловленных заболеваний.

Вышеперечисленными причинами и объясняются социально-медицинская значимость проблемы хронического деструктивного периодонтита и чрезвычайная актуальность постоянного поиска новых эффективных методов его лечения.

Ключевые слова: периодонтит, очаг деструкции, микробная инвазия, современные методы лечения периодонтита.

UDC 616-02:616.314.17-008.1:616.311.2:616-008.811.9:616-036.4

Modern Views on Etiology and Treatment of Apical Periodontitis

Lysokon Yu. Yu.

Abstract. The problem of treatment of apical periodontitis is one of the important and incompletely solved tasks of therapeutic dentistry. This is due to the significant prevalence of this disease, the complexity of medical manipulations, a large percentage of failures and complications during treatment, as well as the frequent lack of stability of the obtained results using known methods of treatment.

Among all diseases of the maxillofacial region, the proportion of chronic periodontitis is, according to different authors, from 15 to 30%, pericardial cysts is from 7 to 12%. Periodontal disease is one of the main causes of tooth extraction.

Chronic periodontitis in 85-98% of cases is the cause of acute inflammatory processes in the maxillofacial region (periostitis, abscess, phlegmon, lymphadenitis, osteomyelitis of the jaw). In the last decade, despite a significant increase in the volume of dental care, the number of patients with acute inflammatory diseases of the maxillofacial area and neck does not decrease.

The purpose of the treatment of periodontitis is the elimination of inflammation in the periapical region, the elimination of pathogenic effects on the organism of the odontogenic inflammatory focus, the regeneration of the structure of periodontal tissues and the restoration of the function of the tooth. The effectiveness of conservative treatment of periodontitis is on average 85%, and this figure varies depending on the clinical form of the disease, the means and methods of treatment, the resistance of the patient and many other factors. Difficulties in the treatment of destructive forms of chronic periodontitis are due to the duration of the processes of regeneration of the destruction center of the periapical region, occurring mainly after 6–12 months or more after the endodontic treatment is completed.

Unfortunately, until now, the management of reparative osteogenesis in the foci of destruction presents very serious difficulties, since the existing methods for treating destructive forms of periodontitis do not provide for active influence on the pathological tissues of the foci of destruction directly in the process of endodontic effects. Therefore, in endodontic practice, it is of great interest to study the effectiveness of the use of preparations with pronounced osteoinductive properties, which include, first of all, various osteoplastic materials.

Conclusion. The importance of the problem lies in the fact that the destructive focus in the periodontal is a source of chronic infection. The inflammatory focus for periodontitis (both acute and chronic) with a normal reactivity of the body is a protective reaction of the body. However, in violation of the functions of the immune system, the long-term existence of a chronic infection center leads to a decrease in the level of nonspecific resistance of the organism and, as a result, to the development and complication of the course of systemic focal diseases.

The above reasons explain the socio-medical significance of the problem of chronic destructive periodontitis and the extreme topicality of the constant search for new effective methods for its treatment.

Keywords: periodontitis, destruction center, microbial invasion, modern methods of treatment of periodontitis.

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

Стаття надійшла 30.03.2019 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs04.04.026

UDC 616. 314-002-08-039. 71

Sokolova I. I., Yaroshenko O. G., Oleinichuk V. V.

SOME ASPECTS OF DENTAL CARIES PREVENTION

Kharkiv National Medical University, Ukraine

sokdentirina@gmail.com

Environmental factors play a leading role in the incidence of caries. The composition and properties of drinking water consumed by the population affect the health of the population in general, and the development of the dental system in particular. The undoubted factor that determines the incidence of caries is the level of fluoride in the environment, especially in water.

The study of the effectiveness of fluoride continues for 70 years, and during this time a great deal of scientific and practical experience has been gained, and long-term results have been obtained at the population level. Today it is recognized that it is precisely the entry of optimal fluoride concentrations into the body, especially during the period of teeth formation that significantly affects the prevalence and intensity of dental caries. Numerous clinical studies have confirmed the remineralizing and anticariogenic effect of fluorides, which have a high level of scientific evidence. This level also corresponds to the evidence base on the efficacy and safety of systemic methods of fluoride prophylaxis (fluoridation of water, salt, milk, taking fluoride-containing tablets and drops), which provide a fairly high anti-caries effect (40–60%) at a low cost.

The results of epidemiological and laboratory studies also indicate that the main role in preventing the occurrence of caries after teething is still local application of fluorides, the anti-caries effect of which is directly proportional to the duration of direct contact of fluoride ions with the surface of the tooth and their concentration in a preventive tool. According to the leading specialists in the field of dentistry, the success of caries prevention on a global scale has provided massive use of fluoride toothpastes for more than 50 years.

Today there are also many other products on the market for using instead of or in addition to fluoride. These include hygiene products containing xylitol, chlorhexidine, and bioactive microcrystals containing hydroxyapatite, zinc, calcium phosphate and other components, as well as preparations for remineralization based on casein-phosphopeptide-amorphous calcium phosphate.

Thus, the use of fluoride-containing oral hygiene products is an effective way to prevent dental caries.

But today, it is relevant to develop and apply fluoride prophylaxis methods among various groups of the population depending on the degree of risk of caries, which will increase the effectiveness of prevention programs.

Keywords: fluorides, fluoride-containing means, dental caries, preventive care, anti-caries effect.

Interrelationship of work with scientific programs, plans, themes. This work is a fragment of the research work of the Department of Dentistry of the Kharkiv National Medical University "Formation and implementation of modern scientific approaches to the diagnosis, treatment and prevention of dental pathology in children and adults", the state registration number 0118U000939.

Introduction. Dental health of a person is formed from an early childhood and depends on the general body status and on the environmental factors influence [6, 19]. Causes of an ecological nature play one of the leading roles in the caries incidence. The composition and properties of drinking water consumed affects the health of the population as a whole and the development of the dento-facial system in particular. To the undoubted factors determining the caries prevalence is the fluoride content in the environment, especially in drinking water [5].

However, the role of fluorine in the development of caries is not unambiguous. At low concentrations of this element in drinking water, the prevalence of carious teeth lesions reaches high rates, up to 98–100% [21, 23]. The optimum content of fluorine (0.8 – 1.2 mg / l) contributes to the reduction of morbidity. But an increase in the concentration of fluorine over its optimal values does not cause the expected anticariogenic action [3, 7, 11, 14].

Improvement of methods and means aimed at the onset prevention and treatment of dental caries initial forms is an urgent task of preventive dentistry. Over the last decades, the use of fluoride-containing drugs was recognized as the most popular method of preventing caries in children and adults.

Among the factors that influence the incidence and intensity of dental caries, the intake of optimal concentrations of fluoride by the body, particularly

during the teeth formation period, is essential [8, 10]. The study of the fluoride efficacy has lasted for 70 years, and during this time a great scientific and practical experience has been accumulated, and remote results were obtained at the population level. Remineralizing and anti-cariogenic effects of fluorides are confirmed by numerous clinical studies [2, 4, 15], which have a high level of scientific evidence.

This level is also supported by the relevant evidence base for the efficacy and safety of systemic methods for fluoride prophylaxis (fluoridation of water, salt, milk, taking fluoride tablets and drops), which at low cost provide a fairly high anti-cariogenic effect (40–60%) [6, 11, 30]. These methods are the most appropriate for use in regions with low socio-economic development and limited access to dental care.

At the same time, the results of numerous epidemiological and laboratory studies indicate that the main role in preventing the onset of caries after teething is played by the local application of fluorides, which anti-cariogenic effect is directly proportional to the duration of direct contact of fluoride ions with the tooth surface and their concentration in the prophylactic drug. According to most leading experts in the field of dentistry, the success of caries prophylaxis on a global scale in recent decades has provided the widespread use of fluoride toothpastes for more than 50 years [18, 20, 22].

In recent years, many other means designed to be used instead of fluorides or in addition to them have been presented in the market.

Let's consider some of them. Firstly, these are hygiene products containing xylitol, which are sugar substitute products of natural origin. Most often xylitol is included into the chewing gum, sometimes - in other oral hygiene products (toothpastes, oral rinses). Unlike sugars, xylitol can not be a nutritious substrate for plaque bacteria because it breaks the energy metabolism of the main cariogenic species, – *Str.mutans*.

The use of xylitol chewing gum helps to reduce the transfer of cariogenic bacteria from mother to child and reduces the risk of caries in young children [24, 27, 31]. Perhaps the anti-cariogenic efficacy of these hygiene products is due to stimulating salivation when chewing [26]. Thus, the data on the efficacy of xylitol containing products are highly controversial and the questions about its dosage and frequency of intake remain still unresolved.

Secondly, drugs containing chlorhexidine are broad spectrum antiseptics. They have antibacterial activity against the overwhelming majority of pathogenic microorganisms in the oral cavity and effectively contribute to the reduction of plaque formation. However, with their prolonged use, chlorhexidine containing drugs can cause side effects in the form of

changes in the normal microflora composition (dysbiosis), coloration of the teeth and tongue surface, taste sensations disturbance. Data on the efficient use of solutions, varnishes and gels with chlorhexidine for prevention of caries are also quite controversial and it may be reasonable to use them only to prevent caries fissure during the permanent teeth eruption. Thus, according to Twetman S. (2004), the evident cariostatic effect of chlorhexidine-based varnish applications in children and adolescents with high caries risk unfortunately was not detected. In this regard, the use of chlorhexidine as a supplement to fluorides in people with poor oral hygiene can be considered more correct.

The third group of local prophylaxis contains case in phosphopeptide-amorphous calcium phosphate (CPP-ACP (Recaldent™, Colgate, USA), which is a modern means for remineralization of initial carious lesions. Due to its adhesiveness, case in phosphopeptide is fixed on the tooth surface and is capable of transporting calcium ions and phosphate into the surface layers of the tooth enamel. The advantage of this system is maintenance of calcium phosphate in an amorphous state, which makes it bioavailable at neutral pH values. However, the quantity and quality of the currently available clinical studies do not permit to convincingly confirm the advantages of Recaldent™ compared to fluoride preparations for remineralization of enamel [12, 16, 17].

And, finally, the fourth group consists of oral hygiene products with bioactive microcrystals containing hydroxyapatite, zinc, calcium phosphate and other components, which, according to manufacturers, fill the micro-damage of enamel for a long time, in contrast to fluorides that have only superficial effect. However, such statements, unfortunately, are also deprived of evidence: literature sources do not include descriptions that compare the efficacy of these fluoridated toothpastes.

Thus, as of today, the most studied are local fluoride containing drugs that provide anti-cariogenic and remineralizing effect, which efficacy is proved by the results of numerous clinical studies performed in compliance with the standards of the evidence-based medicine. That is why fluorides are widely used as the main means for preventing teeth caries. But are they safe for health? In the list of hazardous substances, the fluoride ion is classified as hazard class I with its high content in the soil and up to class II in water. Regular intake of high fluoride doses by the body leads to the development of dental fluorosis, and the intake of 12–14 mg of fluoride per day affects the bone skeleton. Acute intoxication can develop when taking 1 mg of fluoride per 1 kg of body weight. At the same time, the influence of high fluoride concentration on the course of pregnancy and health of the newborn

was not detected; there was no association established with genetic disorders, malignant tumors and other severe pathologies in adults and children [13]. In the United States, where fluoridation of water is a common method of preventing dental caries, weak forms of fluorosis are found in 26% of 9-year-old children and in 19% of 17-year-old adolescents, while moderate and severe forms are diagnosed quite rarely – in 1.1% and 0.3% of cases respectively. In most areas of Ukraine, the incidence of fluorosis in children and adolescents does not exceed 4–5%, and with optimum and high content of fluoride, it reaches 31%–34%, with the prevalence of very weak and weak forms of lesions, which are manifested in slight cosmetic defects and do not damage the dental health. With the use of fluoride-containing drugs in young children, the risk of developing fluorosis increases by 30%, however, with a high probability of caries onset, advantages of their use prevail. However, it is advisable to adhere to the recommended dosage [29]. To achieve maximum efficacy and safety of fluorine compounds, it is necessary:

- to know the concentration of fluoride in the drinking water of the region: if it is lower than the optimal rate, it is possible to use fluoride additives, but if it is exceeding 2 ppm, children need to use water from alternative sources of water supply;
- to use fluorides regularly at low concentrations (toothbrush cleaning twice a day with fluoride-containing paste);
- for children under 6 years of age, to clean teeth, the amount of fluoride toothpaste should not exceed the size of a nut (0.25 g);
- not to use additional sources of fluoride (including fluoride-based rinsing agents) in pre-school children without consulting a dentist.

Thus, when administering fluoride-containing prophylaxis, it is necessary to assess the risk of dental caries development in a patient. Several assessment criteria are currently suggested. So, in the US, a system has been developed to assess the risk of caries in children under 6 years of age and in those from 6 to 18 years of age through their examination and questionnaires. It involves identification of risk factors (dental plaque, deep fissures and pits), caries indicators (caries cavities detected by radiography, caries on the approximal teeth surfaces, foci of enamel demineralization) and protective factors (use of fluoride and remineralizing drugs) [21].

In determining one of the caries indicators, the patient is classified as a high risk group, and in the case of identifying risk factors as a moderate risk group of teeth caries development. Recent recommendations for the use of fluorides in children, developed by EADP (European Archives of Pediatric Dentistry, 2009), take into account the child's age and the

risk of caries. According to contemporary views, the cariostatic effect of fluorine is more pronounced in its local application than with systemic use [24]. Experts believe that the ideal method for raising the dental health level of the population is the use of fluorinated toothpastes for the reason that this method is convenient, inexpensive, efficient and widespread [22].

There exists an opinion that the use of children's low-fluoride toothpastes (500 ppm) due to their lack of efficacy is ungrounded [25, 28, 30]. European dentists believe that this fluoride concentration is only acceptable in the toothpaste for infants (from 6 months to 2 years). For children from 2 to 6 years of age, it is advisable to use toothpaste containing 1000 ppm of fluoride (in the amount of a pea size) twice a day, and starting with 6 years - from 1450 ppm of fluoride and more. At high risk of dental caries, professional and regular remineralizing therapy is recommended.

At high risk of dental caries, it is recommended to carry out local exogenous prophylaxis, as one of the "Duraphat™" varnish advantages is the simplicity and ease of use, as it does not require prior professional oral hygiene and drying of the tooth surface. We widely use prophylactic fluoride-based "Ftoroplen" varnish (Latus, Ukraine) and the salt system for deep fluoridation of enamel "Ftorcalcit-E" (Latus, Ukraine). The "Duraphat" Varnish (Colgate, USA) contains 2.26% of fluoride, "Fluor Protector" varnishes (Ivoclar Vivadent, Liechtenstein) – 0.1% of fluoride and "Compose-al" (Dentamerica, USA) includes sodium fluoride and calcium fluoride. "Ftorlak" (Stoma, Ukraine) contains 5% of sodium fluoride and is prepared on the basis of cedar or fir balsam. The use of varnishes should be recommended at moderate or high levels of caries intensity in the population, to children and young people at high risk of developing caries. The frequency of applying varnish is 2–4 times a year, depending on the activity of the caries.

Fluoride solutions and gels for professional use: dental clinics use drugs with a sufficiently high concentration of sodium fluoride: 2% solution of sodium fluoride; sodium fluoride, acidified with phosphoric acid (APF) in the form of a solution and gel (1.23% fluoride concentration); solutions and gels containing tin fluoride or aminofluoride. The indicated solutions and gels can be used in children in the form of gargles and applications 1–2 times a year.

However, despite the proven efficacy of professional fluoride-containing drugs, in our country, their active use with a prophylactic purpose is observed predominantly in pediatric dental practice, and the opinion prevails among experts about the futility of using of fluorides in the adult population.

According to the results of the literature data review, the following **conclusions** should be made:

- the use of fluoride-containing oral hygiene products is an efficient way of preventing dental caries that has the highest level of reliability in evidence-based medicine;
- the use of fluorides should be considered as a “method of choice” to prevent the development of caries both in the dental clinic and at home;
- the use of highly concentrated fluoride-containing agents (varnishes, gels) is most effective for patients with moderate to high risk of developing caries;
- as of today, the urgent task is development and application of fluoride prophylaxis methods among different groups of the population depending on the degree of caries risk, which will raise the efficacy of prevention programs.

References

1. Belousov YuN, Pozdnyakova YuV, Botezatu KYu, i dr. Rol' fтора v profilaktike kariyesa u detey. *Sovremennaya meditsina: aktual'nyye voprosy: sb st po mater II mezhdunar nauch-prakt konf. Chast' II. Novosibirsk; 2011.* 2011: 31-3. [Russian]
2. Hrokhivs'kyy VN, Den'ha OV. Profilaktyka ta likuvannya urazhen' tverdykh tkanyn zubiv u rehionakh z pidvyshchenym vmistom fтору v pytniy void. *Profilaktychna ta dytyacha stomatolohiya.* 2016; 2(15): 16-20. [Ukrainian]
3. Danilevskiy NF, Khomenko LA, Ostapko Yel. Shkol'naya obrazovatel'naya programma profilaktiki stomatologicheskikh zabolevaniy v UKraine: 5 let uspezhnoy raboty. *Sovremennaya stomatologiya.* 2002; 4: 104-6. [Russian]
4. Den'ga OV, Den'ga EM. Integral'naya ekspress-otsenka urovnya funktsional'nykh reaktsiy v polosti rta u detey. *Vísnik stomatologíi.* 2003; 5 (Spets vip.): 130-48. [Russian]
5. Kas'kova LF, Amosova LI, Karpenko OO, ta in. *Profilaktyka stomatolohichnykh zakhvoryuvan'*: pidruch dlya stud vyshchykh med navch zakl. Kharkiv; 2011. 392 p. [Ukrainian]
6. Knappvest A. Profilaktika i lecheniye kariyesa vremennykh zubov metodom glubokogo ftorirovaniya. *Detskaya stomatologiya.* 2000; 21. [Russian]
7. Kuz'mina EM, Kuz'mina IN, Petrina YeS. *Stomatologicheskaya zabolevayemost' naseleniya. Sostoyaniye tkaney parodonty i slizistoy obolochki rta.* Pod red prof Yanushevicha OO. M; 2009. 236 p. [Russian]
8. Kuryakina NV. *Terapevticheskaya stomatologiya detskogo vozrasta.* M: Meditsina, N Novgorod: NGMA; 2001. p. 158-73. [Russian]
9. Kuryakina NV, Savel'yeva NA. *Stomatologiya profilakticheskaya (rukovodstvo po pervichnoy profilaktike stomatologicheskikh zabolevaniy).* N. Novgorod; 2005. 284 p. [Russian]
10. Leus PA. *Profilakticheskaya kommunal'naya stomatologiya.* M: Meditsinskaya kniga; 2008. 444 p. [Russian]
11. Marchuk NV. Suchasni pidkhody do systemy profilaktyky u spektri simeynoyi medytsyny. *Bukovyns'kyy medychnyy visnyk.* 2005; 3(9): 154-7. [Ukrainian]
12. Moskalenko VF, Yavorsky OP, Parpaley IO. Profilaktychna medytsyna – problemy ta perspekty vy rozvytku. *Naukovyy visnyk Natsional'noho medychnoho universytetu imeni OO Bohomol'tsya.* 2004; 1-2; 69-73. [Ukrainian]
13. Nikolishin AK. Sovremennyy vzglyad na sostoyaniye tverdykh tkaney zuba pri razlichnoy stepeni flyuoroza. *Ukraińs'kiy stomatologichniy al'manakh.* 2002; 6: 52-4. [Russian]
14. Popovych ZB, Rozhko MM, Kindrat HV, ta in. Analiz struktury stomatolohichnoyi zakhvoryuvanosti u ditey, yaki prozhyvayut' na ekolohichno zabrudnenykh terytoriyakh. *Novyny stomatolohiyi.* 2018; 3: 84-6. [Ukrainian]
15. Smolyar NI, Solon'ko GM, Bezvushko EV, i dr. Vliyaniye remineralizuyushchikh preparatov na sozrevaniye emali v oblasti fissur postoyannykh zubov u detey. *Sovremennaya stomatologiya.* 2006; 3: 69-71. [Russian]
16. Uvarenko AR. Vyryshennya problemy yakosti medychnoho zabezpechennya spivvitchyznykiv lezhyt' nasampered u ploshchyni profilaktyky. *Okhorona zdorov'ya Ukrayiny.* 2005; 1-2: 18-22. [Ukrainian]
17. Khamadeyeva AM, Burda GK, Burda AG. Opyt vnedreniya programmy profilaktiki osnovnykh stomatologicheskikh zabolevaniy u detey, rezervy povysheniya yeye effektivnosti. *Novoye v stomatologii.* 2002; 7: 42-3. [Russian]
18. Khamadayeva AM, Litvinov SD. My i ftorsoderzhashchiye zubnyye pasty. *Stomatologiya dlya vsekh.* 2005; 2: 32–3. [Russian]
19. Khomenko LA. *Terapevticheskaya stomatologiya detskogo vozrasta.* Kyiv; 2007. 815 p. [Russian]
20. Yurgina OK. Kakoy sostav dolzhny imet' detskiye zubnyye pasty? *Stomatolog-praktik.* 2011; 4: 57-9. [Russian]
21. Lussi A, Hellwig E, Klimek J. Fluoride: mechanism of action and recommendations for use. *Swiss Dent J SSO.* 2012; 11: 1037-42.
22. Bratthall D, Hansel-Petersson G, Sundberg H. Reasons for the caries decline: what do the experts believe? *Eur J Oral Sci.* 1996; 104: 416-22. PMID: 8930592. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0722.1996.tb00104.x>
23. Burt BA. Prevention policies in the light of the changed distribution of dental caries. *Acta Odontol Scand.* 1998; 3 (56): 179-86. PMID: 9688230. <https://doi.org/10.1080/000163598422956>
24. Deshpande A, Jadad AR. The impact of polyol-containing chewing gums on dental caries: a systematic review of original randomized controlled trials and observational studies. *J Am Denr Assoc.* 2008; 12(139): 1602-14. PMID: 19047666. <https://doi.org/10.14219/jada.archive.2008.0102>

25. Ismail AI, Hasson H. Fluoride supplements, dental caries and fluorosis: a systematic review. *J Am Dent Assoc.* 2008; 11(139): 1457-68. PMID: 18978383. <https://doi.org/10.14219/jada.archive.2008.0071>
26. Lingstrom P, Moynihan P. Nutrition, saliva, and oral health. *Nutrition.* 2003; 6(19): 567-9. PMID: 12781864. [https://doi.org/10.1016/S0899-9007\(03\)00062-5](https://doi.org/10.1016/S0899-9007(03)00062-5)
27. Nakai Y, Shinga-Ishihara C, Kaji M, Moriya K, Murakami-Yamanaka K, Takimura M. Xylitol gum and maternal transmission of mutans streptococci. *J Dent Res.* 2010; 1(89): 56-60. PMID: 19948944. DOI: 10.1177/0022034509352958
28. Steiner M, Helfenstein U, Menghini G. Effect of 1000 ppm relative to 250 ppm fluoride toothpaste. A metaanalysis. *Am J Dent.* 2004; 2(17): 85-8. PMID: 15151332
29. Twetman S. Antimicrobials in future caries control? A review with special reference to chlorhexidine treatment. *Caries Res.* 2004; 3(38): 223-9. PMID: 15153692. DOI: 10.1159/000077758
30. Twetman S, Axelsson S, Dahlgren H, Holm AK, Källestål C, Lagerlöf F, et al. Caries-preventive effect of fluoride toothpaste: a systematic review. *Acta Odontol Scand.* 2003; 6(61): 347-55. PMID: 14960006. <https://doi.org/10.1080/00016350310007590>
31. Twetman S. Consistent evidence to support the use of xylitol- and sorbitol-containing chewing gum to prevent dental caries. *Evid Based Dent.* 2009; 1(10): 10-1. PMID: 19322219. DOI: 10.1038/sj.ebd.6400626
32. Yeung CA. A systematic review of the efficacy and safety of fluoridation. *Evid Based Dent.* 2008; 2(9): 39-43. PMID: 18584000. DOI: 10.1038/sj.ebd.6400578

УДК 616. 314–002–08–039. 71

ДЕЯКІ АСПЕКТИ ПРОФІЛАКТИКИ КАРІЄСА ЗУБІВ

Соколова І. І., Ярошенко О. Г., Олейнічук В. В.

Резюме. Екологічні чинники відіграють одну з провідних ролей у захворюваності на карієс. Склад і властивості питної води, яку вживає населення, впливають на здоров'я популяції в цілому та на розвиток зубощелепної системи зокрема. До безсумнівних факторів, які визначають ураженість карієсом, належить рівень вмісту фтору в зовнішньому середовищі, особливо в питній воді.

Вивчення ефективності фторидів триває протягом 70 років, і за цей час був накопичений великий науковий і практичний досвід, отримані віддалені результати на популяційному рівні. Сьогодні є визнаною думка, що саме надходження в організм оптимальних концентрацій фториду, особливо в період формування зубів, суттєво впливають на поширеність і інтенсивність карієсу зубів. Численними клінічними дослідженнями підтверджено ремінералізуючу та протикаріозну дію фторидів, які мають високий рівень наукової доказовості. Цьому рівню відповідає й доказова база щодо ефективності й безпеки системних методів фторидної профілактики (фторування води, солі, молока, прийому фторвмісних пігулок і крапель), які при низькій вартості забезпечують досить високий протикаріозний ефект (40–60%).

Також результати епідеміологічних і лабораторних досліджень свідчать, що головну роль у попередженні виникнення карієсу після прорізування зубів відіграє все ж таки місцеве застосування фторидів, протикаріозний ефект яких є прямо пропорційний тривалості безпосереднього контакту іонів фтору з поверхнею зуба та їхній концентрації в профілактичному засобі. На думку більшості провідних фахівців в області стоматології, успіх профілактики карієсу в глобальному масштабі останніми десятиліттями забезпечило масове використання фторвмісних зубних паст протягом більш ніж 50 років.

Останніми роками на ринку також представлено безліч інших засобів для використання замість фторидів або на додаток до них. До таких належать засоби гігієни, що містять ксиліт, хлоргексидин, біоактивні мікрокристали із вмістом гідроксиапатиту, цинку, фосфату кальцію та інших компонентів, а також препарати для ремінералізації на основі казеїнофосфопептид-аморфного фосфату кальцію.

Отже, використання фторвмісних засобів гігієни порожнини рота є ефективним способом профілактики карієсу зубів. Але на сьогоднішній день нагальним є розробка й застосування методів фторидної профілактики серед різних груп населення в залежності від ступеня ризику виникнення карієсу, що дозволить підвищити ефективність профілактичних програм.

Ключові слова: фториди, фторвмісні засоби, карієс зубів, профілактичні заходи, протикаріозний ефект.

УДК 616. 314–002–08–039. 71

НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ ПРОФИЛАКТИКИ КАРИЕСА ЗУБОВ

Соколова И. И., Ярошенко О. Г., Олейничук В. В.

Резюме. Экологические факторы играют одну из ведущих ролей в заболеваемости кариесом. Состав и свойства питьевой воды, которую употребляет населения, влияют на здоровье популяции в целом, и на развитие зубочелюстной системы в частности. К несомненным факторам, определяющим пораженность кариесом, относится уровень содержания фтора во внешней среде, особенно в воде.

Изучение эффективности фторидов продолжается в течение 70 лет, и за это время был накоплен большой научный и практический опыт, получены отдаленные результаты на популяционном уровне. Сегодня признано мнение, что именно поступление в организм оптимальных концентраций фторида, особенно в период формирования зубов, существенно влияет на распространенность и интенсивность кариеса зубов. Многочисленными клиническими исследованиями подтверждено реминерализующее и противокариозное действие фторидов, которые имеют высокий уровень научной доказательности. Этому уровню соответствует и доказательная база по эффективности и безопасности системных методов фторидной профилактики (фторирование воды, соли, молока, приема фторсодержащих таблеток и капель), которые при низкой стоимости обеспечивают достаточно высокий противокариозный эффект (40–60%).

Также результаты эпидемиологических и лабораторных исследований свидетельствуют, что главную роль в предупреждении возникновения кариеса после прорезывания зубов играет все же местное применение фторидов, противокариозный эффект которых прямо пропорционален длительности непосредственного контакта ионов фтора с поверхностью зуба и их концентрации в профилактическом средстве. По мнению большинства ведущих специалистов в области стоматологии, успех профилактики кариеса в глобальном масштабе обеспечило массовое использование фторсодержащих зубных паст в течение более чем 50 лет.

В последние годы на рынке также представлено множество других средств для использования вместо фторидов или в дополнение к ним. К таковым относятся средства гигиены, содержащие ксилит, хлоргексидин, биоактивные микрокристаллы с содержанием гидроксиапатита, цинка, фосфата кальция и других компонентов, а также препараты для реминерализации на основе казеинфосфопептид-аморфного фосфата кальция.

Таким образом, использование фторсодержащих средств гигиены полости рта является эффективным способом профилактики кариеса зубов. Но на сегодняшний день актуальным является разработка и применение методов фторидной профилактики среди различных групп населения в зависимости от степени риска возникновения кариеса, что позволит повысить эффективность профилактических программ.

Ключевые слова: фториды, фторсодержащие средства, кариес зубов, профилактические мероприятия, противокариозный эффект.

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

Стаття надійшла 30.03.2019 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs04.04.032

УДК 576.367:576.385.7.017.68

Ткаченко А. С., Онищенко А. И., Гопкалов В. Г.,
Горбач Т. В., Харченко Э. А., Склярчук Д. О.

ПРИМЕНЕНИЕ ВЕСТЕРН-БЛОТТИНГА И МЕТОДА ПРОТОЧНОЙ ЦИТОМЕТРИИ ДЛЯ ОЦЕНКИ ИНТЕНСИВНОСТИ ПРОЦЕССОВ НЕКРОПТОЗА КЛЕТОК (ОБЗОР)

Харьковский национальный медицинский университет, Украина

antontkachenko555@gmail.com

В обзорной статье описаны современные методы оценки интенсивности процессов некроптоза клеток, который представляет собой альтернативный вид клеточной смерти, имеющий общие черты как с апоптозом, так и с некрозом. Некроптоз является запрограммированной гибелью клетки, сопровождающейся повреждением мембран и выходом содержимого цитоплазмы во внеклеточное пространство, что обуславливает его провоспалительный характер. В статье описаны триггеры некроптоза, молекулярные механизмы данного вида клеточной смерти, его роль в патогенезе воспалительных заболеваний, а также рассмотрены современные методы, использующиеся для оценки интенсивности процесса некроптоза клеток. На данном этапе интенсивность некроптоза оценивают преимущественно с помощью вестерн-блоттинга и метода проточной цитометрии. Первый подход базируется на идентификации фосфорилированных некроптоз-специфических белков: взаимодействующие с рецептором серин-треониновые протеинкиназы 1 и 3 (RIPK1 и RIPK3), а также псевдокиназа MLKL (mixed lineage kinase domain-like protein). Вышеуказанные ферменты играют ведущую роль в реализации некроптоза, что и обуславливает их использование в методах оценки интенсивности данного вида клеточной смерти. Для детекции некроптоза методом проточной цитометрии применяются аннексин V / пропидий йодид в сочетании с микроскопией и одновременное окрашивание клеток с использованием антител к RIPK3 и каспазе-3. RIPK3 активируется только при некроптозе, а каспаза-3 является эффектором апоптоза и не вовлечена в реализацию некроптоза. Следовательно, некроптотические клетки RIPK3-позитивны и каспаза-3-негативны. Ключевым преимуществом проточной цитометрии в сравнении с вестерн-блоттингом является возможность оценки активности процессов некроптоза в отдельных субпопуляциях клеток. Мы считаем, что разработка новых

методов оценки активности некроптоза клеток *in vivo* и *in vitro* и усовершенствование уже имеющихся подходов может улучшить понимание роли данного провоспалительного вида клеточной смерти в патогенезе различных заболеваний.

Ключевые слова: некроптоз, клеточная смерть, некроз, апоптоз, каспазы, диагностика, вестерн-блоттинг, проточная цитометрия.

Введение. Смерть клеток наблюдается у всех многоклеточных живых организмов и является обязательным условием обеспечения их жизнедеятельности. Под данным термином подразумевается прекращение нормального клеточного метаболизма, исчезновение жизненно важных клеточных функций (особенно генерации АТФ и сохранение окислительно-восстановительного гомеостаза), приводящее к потере целостности клеток (проницаемость цитоплазматической мембраны или фрагментация клеток) [6, 15]. В соответствии с традиционными представлениями, выделяют запрограммированную клеточную смерть – апоптоз, и незапрограммированную – некроз. Апоптотический механизм гибели клеток опосредован протеолитическими ферментами каспазами и наблюдается при физиологических условиях, в то время как некроз рассматривается как нерегулируемая деструкция клеток с выходом их содержимого во внеклеточную среду, что носит ярко выраженный провоспалительный характер [13, 24]. Однако недавние открытия новых видов клеточной смерти бросили вызов классической концепции некроза и апоптоза. Одним из таких недавно описанных видов клеточной смерти является некроптоз, для которого характерны черты как некроза, так и апоптоза. Некроптоз, как и апоптоз, является регулируемой формой гибели клеток, однако морфологически напоминает некроз [5]. Молекулярные механизмы некроптоза, его триггеры, а также роль данного вида клеточной смерти в патогенезе

воспалительных заболеваний только изучаются, что обуславливает актуальность разработки новых методов, позволяющих изучать процесс некроптоза.

Целью данной работы было охарактеризовать и сравнить эффективность вестерн-блоттинга и метода проточной цитометрии, которые применяются для оценки интенсивности процессов некроптоза.

Молекулярные механизмы и триггеры некроптоза

В настоящее время известно, что ключевую роль в реализации некроптоза играет активация взаимодействующей с рецептором серин-треониновой протеинкиназы 3 (RIPK3) и псевдокиназы MLKL (mixed lineage kinase domain-like protein) [14]. RIPK3 участвует в формировании некрсомы, необходимой для некроптотической гибели клеток, тогда как MLKL фосфорилируется под действием RIPK3 и транслоцируется в клеточную мембрану [8, 14]. Таким образом, активация MLKL с помощью RIPK3 необходима для разрыва мембраны, наблюдаемого во время некроптоза [8]. MLKL-опосредованный разрыв мембраны при некроптозе сопровождается выходом внутриклеточных ассоциированных с повреждением молекулярных паттернов (DAMPs), которые запускают воспаление [21].

Описаны многочисленные триггеры некроптоза. В частности, инициация некроптоза опосредуется иммунными лигандами, включая FasL, ФНО, TRAIL и бактериальными липополисахаридами. Стимуляция вышеуказанными лигандами приводит к активации RIPK3 и последующему фосфорилированию MLKL [4]. Взаимодействие интерферона I типа с рецептором IFNAR также приводит к каспаза-независимому RIPK3-опосредованному формированию некрсомы с развитием некроптоза [7].

Интересно также отметить, что некроптоз становится вторым по значимости видом клеточной смерти при вирусной инфекции при условии, что вирусы ингибируют апоптоз, направленный на снижение репликации.

Внутренний путь активации некроптоза обусловлен накоплением свободных радикалов и генерацией избыточного количества активных форм кислорода (АФК) [4, 22].

Несмотря на многочисленность и разнообразие триггеров некроптоза, ФНО- α является наиболее изученным и, вероятно, наиболее важным индуктором некроптоза при различных патологических процессах [17]. Интересно отметить, что взаимодействие ФНО- α с рецептором (TNFR) может приводить к индукции как апоптоза по внешнему пути, так и некроптоза. Решающую роль в определении типа клеточной смерти играет взаимодейст-

вующая с рецептором серин-треониновая протеинкиназа 1 (RIPK1). Активированная RIPK1 киназа взаимодействует с FADD и каспазой-8 с образованием комплекса, который опосредует RIPK1-зависимый апоптоз [17]. Таким образом, при активной каспазе-8 RIPK1 способствует апоптотической гибели клетки. Если каспаза-8 ингибирована, RIPK1 взаимодействует с RIPK3, что приводит к фосфорилированию и активации MLKL, опосредуя некроптоз [4], т.е. RIPK1 может рассматриваться в качестве «хаба» внутриклеточных сигнальных путей, определяя ответ на различные стимулы и последующую судьбу клетки [19]. Схожим «переключателем» в системе апоптоз/некроптоз является каспаза-8. Каспаза-8 вовлечена в апоптотическую гибель клетки, опосредуя активацию эффекторных протеолитических ферментов каспазы-3 и каспазы-7, в то же время активация каспазы-8 ингибирует RIPK1 / RIPK3-опосредованный некроптоз [20]. Стоит подчеркнуть, что когда каспазы либо ингибированы, либо не могут быть активированы, клетка не подвергается апоптозу и для обеспечения гибели клетки в подобных условиях активируется каспаза-независимый путь – некроптоз [12].

Таким образом, ключевыми условиями для некроптотической гибели клетки является экспрессия киназы RIPK3 на фоне ингибирования каспазы-8 [4].

Роль некроптоза в патогенезе воспалительных заболеваний

На сегодняшний день провоспалительный характер некроптотической гибели клеток подтвержден многочисленными исследованиями. Известно, что нарушение целостности мембраны клеток, подвергающихся некроптозу, сопровождается выделением во внеклеточную среду группы соединений (DAMPs) с ярко выраженными иммуногенными свойствами. К DAMPs относятся ИЛ-33, семейство низкомолекулярных белков S100, негистоновый ядерный белок-алармин HMGB1, молекулы АТФ, митохондриальная ДНК и другие внутриклеточные вещества [1]. DAMPs взаимодействуют с рецепторами, локализованными на поверхности клеток иммунной системы, что приводит к активации последних и секреции провоспалительных цитокинов и хемокинов. В частности, показано, что DAMPs из некроптотических клеток стимулирует секрецию CXCL1, CXCL2, ИЛ-1 и ИЛ-6, что и обуславливает провоспалительный характер некроптоза [23]. Интересно отметить, что провоспалительные эффекты не ограничиваются DAMPs-опосредованной секрецией провоспалительных цитокинов. Установлено, что в некроптотических клетках повышена экспрессия ФНО- α -ассоциированных генов, что может свидетельствовать об активации ФНО- α -опосредованного воспаления при некроптозе [25].

Таким образом, некроптоз клеток стимулирует воспаление несколькими путями, что обуславливает интерес к разработке методов определения его интенсивности с целью изучения роли некроптоза в патогенезе воспалительных заболеваний.

Использование вестерн-блоттинга для оценки некроптоза

Метод вестерн-блоттинга позволяет выделить и идентифицировать определенные белки из смеси различных белков с использованием специфических антител для визуализации [10]. Для оценки интенсивности процессов некроптоза метод вестерн-блоттинга применяется с целью определения некроптоз-ассоциированных белков и является на данный момент основной техникой, применяемой для идентификации некроптоза. В частности, киназа RIPK1, фосфорилированная по остатку серина в 166 позиции, киназа RIPK3, фосфорилированная по остатку серина в 232 положении, псевдокиназа MLKL, фосфорилированная по остатку треонина в 357 позиции и по остатку серина в 358 положении, используются в качестве маркеров некроптоза [2, 11, 18]. При фосфорилировании RIPK1, RIPK3 и MLKL активируются, что и наблюдается при некроптозе. Таким образом, определение фосфорилированных форм вышеуказанных некроптоз-ассоциированных киназ методом вестерн-блоттинга является надежным маркером активации некроптоза.

Одним из недавно описанных методов детекции некроптоза клеток с помощью вестерн-блоттинга является определение олигомеризации MLKL, которая происходит вследствие фосфорилирования данного белка киназой RIPK3 [3].

Стоит отметить, что данный метод не является идеальным и имеет некоторые недостатки. В частности, существенной проблемой при использовании вестерн-блоттинга для оценки некроптоза является тот факт, что все клетки в образце (живые, погибшие или погибающие клетки) анализируются как единая популяция [9]. Подобный недостаток возможно устранить при использовании метода проточной цитометрии.

Использование метода проточной цитометрии для анализа интенсивности некроптоза клеток

Проточная цитометрия активно используется для оценки интенсивности процессов апоптоза на протяжении нескольких десятилетий и имеет ряд существенных достоинств. В частности, проточная цитометрия позволяет оценивать экспрессию маркеров различных видов клеточной смерти в отдельных субпопуляциях клеток, что невозможно при использовании вестерн-блоттинга [9].

Важным фактором при исследовании некроптоза является необходимость отличить данный вид клеточной смерти от апоптоза и вторичного некроза, что может быть осуществлено при помощи метода проточной цитометрии.

Исторически первый подход к изучению некроптоза методом проточной цитометрии базировался на использовании классического маркера аннексина V и пропидия йодида в комбинации с микроскопией (imaging flow cytometry) [16]. Таким образом, появляется возможность оценить транслокацию фосфатидилсерина во внешний слой мембраны (маркер раннего апоптоза) и целостность мембраны (нарушается при позднем апоптозе, некрозе и некроптозе) с помощью аннексина V и пропидия йодида с последующим микроскопическим изучением морфологии ядра, что позволяет отличить поздний апоптоз / вторичный некроз от некроптоза.

Lee HL et al разработали способ идентификации клеток, подвергшихся некроптозу, методом проточной цитометрии с использованием антител к RIPK3 и активной каспазе-3 [9]. Киназа RIPK3 активна только при некроптозе, в то время как каспаза-3 вовлечена в апоптоз и не активируется при некроптозе. Таким образом, апоптотические клетки RIPK3-негативны и каспаза-3-позитивны, а клетки, подвергающиеся некроптозу, характеризуются RIPK3-позитивным, каспаза-3-негативным фенотипом [9].

Оба метода активно применяются для исследования процессов некроптоза на современном этапе.

Заключение

1. Одними из основных методов оценки интенсивности процессов некроптоза клеток являются вестерн-блоттинг и проточная цитометрия.
2. Детекция некроптоза методом вестерн-блоттинга базируется на определении активных фосфорилированных форм некроптоз-ассоциированных киназ RIPK3, RIPK1 и псевдокиназы MLKL.
3. Проточная цитометрия использует несколько подходов к детекции некроптотических клеток: аннексин V / пропидий йодид в сочетании с микроскопией и одновременное окрашивание клеток с использованием антител к RIPK3 и каспазе-3.
4. Основным преимуществом проточной цитометрии, по сравнению с вестерн-блоттингом, является возможность детекции некроптоза в отдельных клеточных субпопуляциях.

Перспективы дальнейших исследований.

Разработка новых методов определения интенсивности некроптоза клеток *in vivo* и *in vitro* может внести вклад в выяснении роли данного провоспалительного вида клеточной смерти в патогенезе различных заболеваний.

References

1. Aaes TL, Kaczmarek A, Delvaeye T, De Craene B, De Koker S, Heyndrickx L, et al. Vaccination with necroptotic cancer cells induces efficient anti-tumor immunity. *Cell Rep.* 2016; 15(2): 274-87. PMID: 27050509. doi: 10.1016/j.celrep.2016.03.037
2. Bagnjuk K, Stöckl JB, Fröhlich T, Arnold GJ, Behr R, Berg U, et al. Necroptosis in primate luteolysis: a role for ceramide. *Cell Death Discov.* 2019; 5: 67. PMID: 30774995. PMCID: PMC6370808. doi: 10.1038/s41420-019-0149-7
3. Cai Z, Liu ZG. Detection of MLKL Oligomerization During Programmed Necrosis. *Methods Mol Biol.* 2018; 1857: 85-92. PMID: 30136232. doi: 10.1007/978-1-4939-8754-2_8
4. Dhuriya YK, Sharma D. Necroptosis: a regulated inflammatory mode of cell death. *Journal of Neuroinflammation.* 2018; 15: 199. PMID: 29980212. PMCID: PMC6035417. doi: 10.1186/s12974-018-1235-0
5. Galluzzi L, Kepp O, Chan FK, Kroemer G. Necroptosis: Mechanisms and relevance to disease. *Annu Rev Pathol.* 2016; 12: 103-30. PMID: 27959630. PMCID: PMC5786374. DOI: 10.1146/annurev-pathol-052016-100247
6. Galluzzi L, Vitale I, Aaronson SA, Abrams JM, Adam D, Agostinis P, et al. Molecular mechanisms of cell death: recommendations of the nomenclature committee on cell death 2018. *Cell Death Differ.* 2018; 25(3): 486-541. PMID: 29362479. PMCID: PMC5864239. DOI: 10.1038/s41418-017-0012-4
7. Hanson B. Necroptosis: A new way of dying? *Cancer Biol Ther.* 2016; 17(9): 899-910. PMID: 27434654. PMCID: PMC5036404. DOI: 10.1080/15384047.2016.1210732
8. Huang D, Zheng X, Wang ZA, Chen X, He WT, Zhang Y, et al. The MLKL Channel in necroptosis is an octamer formed by tetramers in a dyadic process. *Mol Cell Biol.* 2017; 37(5): e00497-16. PMID: 27920255. PMCID: PMC5311246. doi: 10.1128/MCB.00497-16
9. Lee HL, Pike R, Chong MHA, Vossenkamper A, Warnes G. Simultaneous flow cytometric immunophenotyping of necroptosis, apoptosis and RIP1-dependent apoptosis. *Methods.* 2018; 134-135: 56-66. PMID: 29175336. doi: 10.1016/j.jymeth.2017.10.013
10. Mahmood T, Yang PC. Western blot: technique, theory, and trouble shooting. *N Am J Med Sci.* 2012; 4(9): 429-34. PMID: 23050259. PMCID: PMC3456489. DOI: 10.4103/1947-2714.100998
11. Meng H, Liu Z, Li X, Wang H, Jin T, Wu G, et al. Death-domain dimerization-mediated activation of RIPK1 controls necroptosis and RIPK1-dependent apoptosis. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2018; 115(9): E2001-E2009. PMID: 29440439. PMCID: PMC5834731. doi: 10.1073/pnas.1722013115
12. Mihaly SR, Sakamachi Y, Ninomiya-Tsuji J, Morioka S. Noncanonical cell death program independent of caspase activation cascade and necroptotic modules is elicited by loss of TGFβ-activated kinase 1. *Scientific Reports.* 2017; 7: 2918. PMID: 28592892. PMCID: PMC5462742. doi: 10.1038/s41598-017-03112-1
13. Nagata S. Apoptosis and clearance of apoptotic cells. *Annu Rev Immunol.* 2018; 36: 489-517. PMID: 29400998. doi: 10.1146/annurev-immunol-042617-053010
14. Negroni A, Colantoni E, Pierdomenico M, Palone F, Costanzo M, Oliva S, et al. RIP3 and pMLKL promote necroptosis-induced inflammation and alter membrane permeability in intestinal epithelial cells. *Dig Liver Dis.* 2017; 49(11): 1201-10. PMID: 28844856. doi: 10.1016/j.dld.2017.08.017
15. Pandey SS, Singh S, Pathak C, Tiwari BS. Programmed cell death: a process of death for survival - how far terminology pertinent for cell death in unicellular organisms. *J Cell Death.* 2018; 11: 1179066018790259. PMID: 30116103. PMCID: PMC6088462. doi: 10.1177/1179066018790259
16. Pietkiewicz S, Schmidt JH, Lavrik IN. Quantification of apoptosis and necroptosis at the single cell level by a combination of Imaging Flow Cytometry with classical Annexin V / propidium iodide staining. *J Immunol Methods.* 2015; 423: 99-103. PMID: 25975759. doi: 10.1016/j.jim.2015.04.025
17. Shan B, Pan H, Najafov A, Yuan J. Necroptosis in development and diseases. *Genes Dev.* 2018; 32(5-6): 327-40. PMID: 29593066. PMCID: PMC5900707. DOI: 10.1101/gad.312561.118
18. Sureshbabu A, Patino E, Ma KC, Laursen K, Finkelshtein EJ, Akchurin O, et al. RIPK3 promotes sepsis-induced acute kidney injury via mitochondrial dysfunction. *JCI Insight.* 2018; 3(11): 98411. PMID: 29875323. PMCID: PMC6124406. doi: 10.1172/jci.insight.98411
19. Weinlich R, Oberst A, Beere HM, Green DR. Necroptosis in development, inflammation and disease. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2017; 18: 127-36. PMID: 27999438. DOI: 10.1038/nrm.2016.149
20. Yuan J, Najafov A, Py BF. Roles of caspases in necrotic cell death. *Cell.* 2016; 167(7): 1693-704. PMID: 27984721. PMCID: PMC5381727. DOI: 10.1016/j.cell.2016.11.047
21. Zhang Y, Chen X, Gueydan C, Han J. Plasma membrane changes during programmed cell deaths. *Cell Res.* 2017; 28(1): 9-21. PMID: 29076500. PMCID: PMC5752838. DOI: 10.1038/cr.2017.133
22. Zhang Y, Su SS, Zhao S, Yang Z, Zhong CQ, Chen X, et al. RIP1 autophosphorylation is promoted by mitochondrial ROS and is essential for RIP3 recruitment into necrosome. *Nat Commun.* 2017; 8: 14329. PMID: 28176780. PMCID: PMC5309790. doi: 10.1038/ncomms14329
23. Zhao H, Jaffer T, Eguchi S, Wang Z, Linkermann A, Ma D. Role of necroptosis in the pathogenesis of solid organ injury. *Cell Death Dis.* 2015; 6(11): e1975. PMID: 26583318. PMCID: PMC4670925. doi: 10.1038/cddis.2015.316

24. Zhou W, Yuan J. Necroptosis in health and diseases. *Semin Cell Dev Biol.* 2014; 35: 14-23. PMID: 25087983. doi: 10.1016/j.semcdb.2014.07.013
25. Zhu K, Liang W, Ma Z, Xu D, Cao S, Lu X, et al. Necroptosis promotes cell-autonomous activation of proinflammatory cytokine gene expression. *Cell Death Dis.* 2018; 9(5): 500. PMID: 29703889. PMCID: PMC5923285. doi: 10.1038/s41419-018-0524-y

УДК 576.367:576.385.7.017.68

ВИКОРИСТАННЯ ВЕСТЕРН-БЛОТУ ТА МЕТОДУ ПРОТОЧНОЇ ЦИТОМЕТРІЇ ДЛЯ ОЦІНКИ ІНТЕНСИВНОСТІ ПРОЦЕСІВ НЕКРОПТОЗА КЛІТИН (ОГЛЯД)

**Ткаченко А. С., Оніщенко А. І., Гопкалов В. Г., Горбач Т. В.,
Харченко Е. О., Склярчук Д. О**

Резюме. У оглядовій статті описані сучасні методи оцінки інтенсивності процесів некроптоза клітин, який являє собою альтернативний вид клітинної смерті, що має спільні риси як з апоптозом, так і з некрозом. Некроптоз є запрограмованою загибеллю клітини з пошкодженням мембран та виходом вмісту цитоплазми у позаклітинний простір, що зумовлює його прозапальний характер. У статті описані тригери некроптоза, молекулярні механізми даного виду клітинної смерті, його роль в патогенезі запальних захворювань, а також розглянуті сучасні методи, що використовуються для оцінки інтенсивності процесу некроптоза клітин. На даному етапі інтенсивність некроптоза оцінюють переважно за допомогою вестерн-блота й методу проточної цитометрії. Перший підхід базується на ідентифікації фосфорильованих некроптоз-специфічних білків: серин-треонінових протеїнкіназ 1 і 3, що взаємодіють з рецептором, (RIPK1 і RIPK3), а також псевдокінази MLKL (mixed lineage kinase domain-like protein). Вищевказані ферменти відіграють провідну роль в реалізації некроптоза, що й обумовлює їх використання в методах оцінки інтенсивності даного виду клітинної смерті. Для детекції некроптоза методом проточної цитометрії застосовуються анексин V / пропідій йодид в поєднанні з мікроскопією і одночасне фарбування клітин з використанням антитіл до RIPK3 і каспази-3. RIPK3 активується тільки при некроптозі, а каспаза-3 є ефектором апоптозу і не залучена у реалізацію некроптозу. Отже, некроптичні клітини RIPK3-позитивні та каспаза-3-негативні. Ключовою перевагою проточної цитометрії в порівнянні з вестерн-блотом є можливість оцінки активності процесів некроптоза в окремих субпопуляціях клітин. Ми вважаємо, що розробка нових методів оцінки активності некроптоза клітин *in vivo* та *in vitro* і вдосконалення вже наявних підходів може поліпшити розуміння ролі даного прозапального виду клітинної смерті в патогенезі різних захворювань.

Ключові слова: некроптоз, клітинна смерть, некроз, апоптоз, каспази, діагностика, вестерн-блот, проточна цитометрія.

UDC 547.787.2 + 535.33/.34

Western Blotting and Flow Cytometry for Evaluating Necroptosis of Cells (Review)

**Tkachenko A. S., Onishchenko A. I., Gopkalov V. G., Gorbach T. V.,
Kharchenko E. A., Sklyaruk D. O.**

Abstract. The paper covers the current mainstream methods used for detecting the intensity of cellular necroptosis, which is considered to be an alternative mode of cell death that shares some features of apoptosis and necrosis. In particular, we have focused on Western blotting and flow cytometry as the basic techniques for evaluating necroptosis. This programmed type of cell death is associated with the cell membrane rupture and the release of intracellular content promoting its pro-inflammatory properties. In this review, we have described the major triggers of necroptosis, its molecular mechanisms, the role of necroptosis in pathogenesis of inflammatory diseases, as well as basic approaches used in the detection of cellular necroptosis intensity.

Nowadays Western blotting and flow cytometry are supposed to be the major techniques used for evaluating the rate of cellular necroptosis. The detection of necroptosis by Western blotting is based on the determination of phosphorylated forms of specific receptor-interacting serine/threonine-protein kinase 1 (RIPK3) and receptor-interacting serine/threonine-protein kinase 1 (RIPK1), as well as pseudokinase mixed lineage kinase domain-like protein, involved in the necroptotic cell death signaling. The enzymes mentioned above are phosphorylated and therefore activated only when necroptosis is triggered. In addition, mixed lineage kinase domain-like protein oligomerization detected by Western blotting is also supposed to be a sign of necroptosis.

Flow cytometry allows determining cellular necroptosis using a standard annexin V / propidium iodide kit with the subsequent imaging flow cytometry. Moreover, another flow cytometric approach recently discovered is based on the use of anti-RIPK3 and anti-active caspase-3 fluorescently labeled antibodies. Necroptotic cells are characterized by RIPK3⁺/active caspase-3⁺ phenotype, since caspase-3 is not involved in necroptosis but is activated during apoptosis.

It is worth mentioning that the ability to analyze necroptosis in individual cellular subpopulation seems to be an obvious advantage of flow cytometry method compared with Western blotting.

Conclusions. We strongly believe that the development of new methods for assessing the activity of cellular necroptosis both *in vivo* and *in vitro* and the improvement of the existing ones can improve the understanding of the role of this pro-inflammatory cell death mode in pathogenesis of various diseases.

Keywords: necroptosis, cell death, necrosis, apoptosis, caspases, diagnostics, western blotting, flow cytometry.

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

Стаття надійшла 29.03.2019 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs04.04.038

UDC 616.344-002-036.1-085:615.27:576.33]-092.9

Zherebiatiev A. S., Voitovich A. V.

SIMVASTATIN AND RECOMBINANT ANTAGONIST OF RECEPTORS OF INTERLEUKIN-1 MODULATE ARYL HYDROCARBON RECEPTORS IN EXPERIMENTAL COLITIS IN RATS

Zaporozhye State Medical University, Department of Microbiology, Virology, and Immunology,
Zaporozhye, Ukraine

Gerya2009@yandex.ru

The pathogenesis of inflammatory bowel disease is complex and multifactorial. Studies have led to the current concept that aryl hydrocarbon receptors have recently emerged as a critical physiological regulator of immune responses affecting both innate and adaptive systems. We studied the possibility of simvastatin and antagonist of receptors of interleukin-1 for pharmacological correction of colitis in rats with a focus on the expression intensity studies of AhR with lymphocytes of colon.

Eight-month-old male Wistar rats (body mass 260–285 g) were purchased from Institution of Molecular Biology and Genetics (National Academy of Science of Ukraine, Kyiv) and kept in a 12-h light/dark cycle with controlled humidity (60–80%) and temperature ($22^{\circ}\pm 1^{\circ}\text{C}$). Food and water were freely available. All animal experiments were performed according to international principles "of the European Convention for the Protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes" (Strasbourg, 18.03.1986) and "General ethical principles of animal research" (Ukraine, 2001). Rats were divided into four experimental groups: group 1 – control; group 2 – rats with oxazolone-induced colitis; group 3 – rats given simvastatin (20 mg/kg, for 5 days, intraperitoneally); group 4 – rats given antagonist of receptors of interleukin-1 (3 mg/kg, for 5 days, subcutaneously). Formalin-fixed, paraffin embedded colon sections (5–7 μm) placed on coated slides were sequentially deparaffinized and rehydrated using xylene and ethanol, washed in PBS (twice, 5 min each). The aryl hydrocarbon receptor immunopositive lymphocytes were determined using an indirect immunofluorescence technique with using a monoclonal rat antibody. After rinsing in 0.1 M PBS, the sections were incubated

overnight at 4°C with the respective primary antibody: Aryl hydrocarbon Receptor. On the second day, after washing, sections were incubated for 1 h with a mixture of FITC-conjugated goat anti-rabbit IgG. Fluorescent images were obtained with a fluorescence microscope PrimoStar with a computer-assisted video system AxioCam 5c.

The histological observation showed inflammatory cell infiltration, including polymorphonuclear leukocytes and multiple erosive lesions in the large intestine. Occasionally, crypt abscess and regenerated epithelium were seen in the colonic mucosa. We established that development of colitis was not accompanied with the change of amount of AhR⁺ lymphocytes. Drug administration during the development of experimental pathology was accompanied by changes in the expression of AhR on lymphocytes.

Simvastatin and antagonist of receptors of interleukin-1 seemed to be beneficial in oxazolone-induced colitis rat model through modulate aryl hydrocarbon receptor expression with lymphocytes of colon.

Keywords: colitis, recombinant antagonist of receptors of interleukin-1 (ARIL-1), simvastatin, aryl hydrocarbon receptor.

Relationship of work with scientific programs, plans, themes. This scientific work is a fragment of the research work «The role of violations of the relationship between the lymphoid and epithelial compartments of the immune system of mucous membranes in the development of experimental pathology», registration number 0112U005642.

Introduction. Ulcerative colitis (UC) and Crohn's disease (CD) are the main clinical phenotypes of inflammatory bowel disease (IBD). Both forms of IBD

can increase the incidence of gastrointestinal and colon cancers, and both ones affect individuals throughout life. Although the etiology and pathogenesis of UC and CD has not been fully revealed yet, it is widely accepted that both are complex and multifactorial [7]. The aryl hydrocarbon receptor (AhR), a transcription factor activated by a large number of environmental agents, modulates the activity of immune and nonimmune cells in the gut, and may represent an important link between the environment and the immune perturbations which underlie the pathogenesis of IBD. Recent findings in diverse murine models of colitis have helped to reveal the importance mechanisms of AhR dysfunction in IBD pathogenesis [13]. Although AhR seems to be a crucial co-factor in regulation of both homeostasis and inflammation, its role in the gut autoimmune pathology is poorly described.

Statin drugs are widely used worldwide for treatment of hyperlipidemia in addition to cholesterol-lowering effect, statins reduce many of the mediators involved in IBD-specific inflammation including C-reactive protein, interferon gamma, interleukins 6 and 8, and NF-kappa B [3].

Cytokines, such as and interleukin (IL-1), have a crucial role in the development of IBD, where they control multiple aspects of the inflammatory response. In particular, the imbalance between pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines that occurs in IBD impedes the resolution of inflammation and instead leads to disease perpetuation and tissue destruction. The naturally occurring inhibitor IL-1 receptor antagonist (IL-1Ra) in part, regulates activities of IL-1. IL-1Ra specifically inhibits IL-1 activities by binding to IL-1 receptors neutralization of endogenous IL-1Ra increases the severity of intestinal inflammation, indicating that endogenous IL-1Ra plays an anti-inflammatory role. These observations suggest that IL-1 is one of the critical mediators of intestinal inflammation in IBD [10].

Objective. Investigate the possibility of Simvastatin and antagonist of receptors of interleukin-1 (ARIL-1) for correction of experimental oxazolone-induced colitis in rats with a focus on the expression studies of AhR with lymphocytes of colon.

Materials and methods

Animals and Tissue isolation

Eight-month-old male Wistar rats were purchased from Institution of Molecular Biology and Genetics (National Academy of Science of Ukraine, Kyiv) and kept in a 12-h light/dark cycle with controlled humidity (60–80%) and temperature ($22^{\circ}\pm 1^{\circ}\text{C}$). Food and water were freely available. All animal experiments were performed according to international principles "of the European Convention for the Protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific

purposes" (Strasbourg, 18.03.1986) and "General ethical principles of animal research" (Ukraine, 2001). Single animals were fasted overnight and sacrificed by cervical dislocation after receiving an overdose of ether for the isolation of gut tissue. Rats were euthanized 6 days after induction of colitis. For macroscopic observation, the colon was dissected from rats. Macroscopic appearance of inflammation was scored as described specifically for oxazolone-induced colitis [18]. After removal of the colon, the tissue was flushed with cold phosphate buffered saline. For histochemical studies, they were removed and segments were fixed in formalin. After paraffin embedding 5 μm sections were cut and stained with a monoclonal antibody.

Drugs

Simvastatin was obtained from Sigma-Aldrich (St. Louis, MO) and prepared as a 4 mg/ml stock. Briefly, 4 mg was dissolved in 100 μl of ethanol and 150 μl of 0.1 N NaOH, incubated at 50°C for 2 h, and then pH adjusted to 7 and volume corrected to 1 ml. It was chemically activated by alkaline hydrolysis before subcutaneous injection. ARIL-1 was kindly provided by Resbio LLC (St. Petersburg, Russia). Substance ARIL-1 consists of 153 amino acids obtained by genetic engineering technology. The substance is lyophilized protein IL-1ra, which produced by a recombinant strain *E. coli* BL21.

Oxazolone -induced colitis

Oxazolone (4-ethoxymethylene-2-phenyl-2-oxazoline-5-one) was obtained from Sigma-Aldrich (St. Louis, MO). In order to presensitize rats, a 2×2 cm field of the abdominal skin was shaved, and 200 μl of a 3% (w/v) solution of oxazolone in 100% ethanol was applied. 7 days after presensitization rats were rechallenged intrarectally dose of 1.5 mg/kg of body weight 0.1% oxazolone in 50% ethanol under general anesthesia with ketamine. Intrarectal injection was administered with a polyurethane umbilical catheter (Sherwood, St. Louis, MO) [18]. Mice were kept in a head-down position for 30 s and then returned to their cages. Ethanol (40%) is used to help haptens go through the intestinal epithelial barrier [8].

Animal groups

Rats were divided into four experimental groups: group 1 – control; group 2 – rats with oxazolone-induced colitis; group 3 – rats given simvastatin (20 mg/kg, 2 ml/kg in the mixture of ethanol, H_2O , NaOH and HCl for 5 days, intraperitoneally); group 4 – rats given ARIL-1 (3 mg/kg, 2 ml/kg in the phosphate buffer solution (PBS) for 5 days, subcutaneously).

Immunohistochemical staining

Formalin-fixed, paraffin embedded colon sections (5–7 μm) placed on coated slides were sequentially deparaffinized and rehydrated using xylene and ethanol, washed in PBS (twice, 5 min each). After rinsing

in 0.1 M PBS, the sections were incubated overnight at 4°C with the respective primary antibody (dilution 1:50): Aryl hydrocarbon Receptor (H-211: sc-5579) – a rabbit anti-mouse polyclonal antibody, (Santa Cruz Biotechnology, INC, CA). On the second day, after washing, sections were incubated for 1 h with a mixture of FITC-conjugated goat anti-rabbit IgG (Santa Cruz Biotechnology, INC, CA, catalog numbers sc-2012). While protected from direct light exposure, samples were washed three times in PBS and mounted. Fluorescent images were obtained with a fluorescence microscope PrimoStar (ZEISS, Germany) with a computer-assisted video system Axio-Cam 5c (ZEISS, Germany). Fluorescent signal intensity was quantified using ImageJ software (NIH Image version 1.46). The lamina propria of mucous layer (LAM PR) and tela submucosa (TELA SUBM) colon were studied.

Statistical analysis

Results were statistically treated with Student's t-test using STATISTICA 6.0 (StatSoft Inc. 2001, USA) and presented as mean±SEM. Statistical differences

were considered significant if the P value was <0.05.

Results. The histological observation showed inflammatory cell infiltration, including polymorphonuclear leukocytes and multiple erosive lesions in the large intestine. Occasionally, crypt abscess and regenerated epithelium were seen in the colonic mucosa. The study of serial sections of ileum showed that the development of colitis is not accompanied by changes of total number of AhR immunopositive lymphocytes (AhR⁺) in lymphoid structures of colon. But, the administrations of Simvastatin in experimental animals during the development of experimental pathology was accompanied by decrease of AhR⁺ cells by 38% (in LAM PR, $p<0.05$) in proximal colon (**Fig. 1B**); by 24% (in TELA SUBM, $p<0.05$) in distal colon in comparison with colitis (**Fig. 1E**). The administrations of ARIL-1 to experimental animals during the development of experimental pathology was accompanied by the decrease of AhR⁺ cells by 34% (in TELA SUBM, $p<0.05$) in proximal colon (**Fig. 1C**); by twice (in TELA SUBM, $p<0.05$) in distal colon in comparison with colitis (**Fig. 1F**).

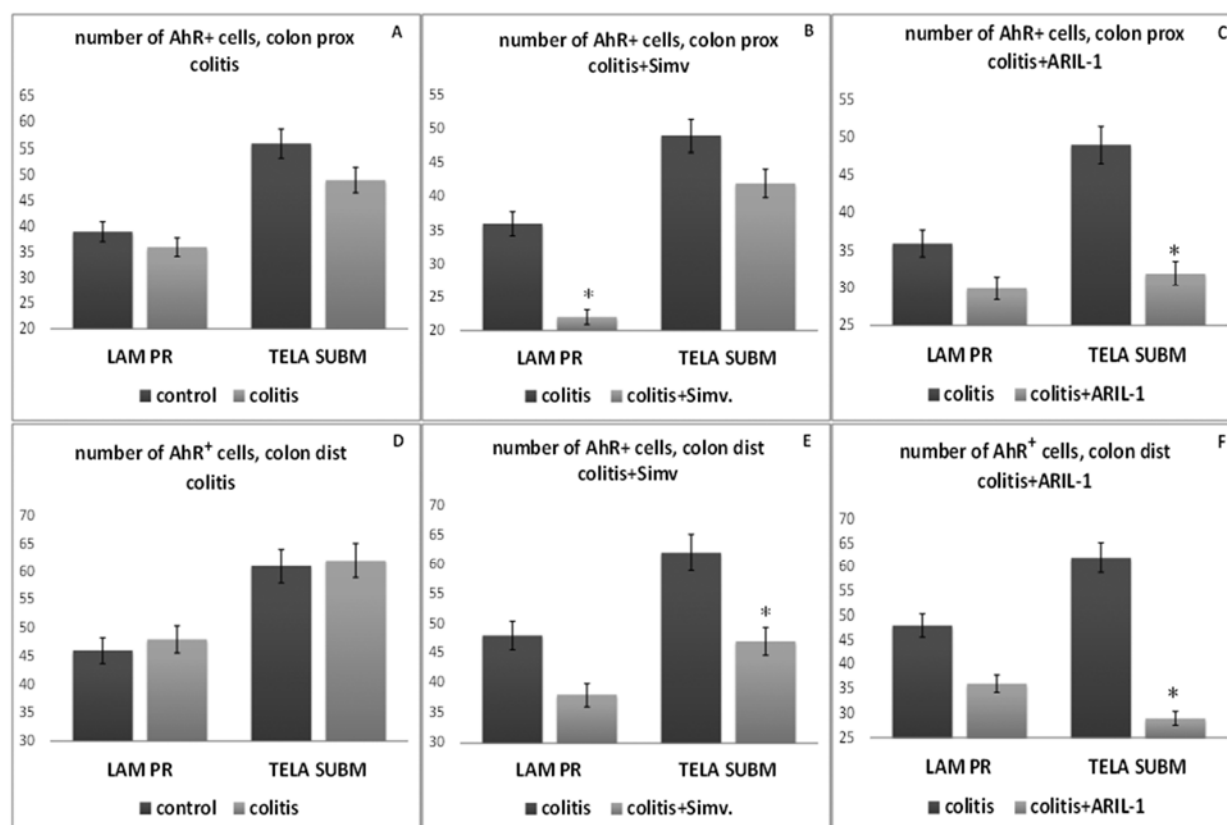


Fig. 1. The number (on 1 mm²) of AhR⁺ cells in lamina propria of mucous layer (COLON PROX, LAM PR) and in tela submucosa (COLON PROX, TELA SUBM) proximal colon during the development of colitis (A) and after administration of Simvastatin (B) or ARIL-1 (C) to experimental animals during the development of colitis; in lamina propria of mucous layer (COLON DIST, LAM PR) and in tela submucosa (COLON DIST, TELA SUBM) distal colon during the development of colitis (D) and after administration of Simvastatin (E) or ARIL-1 (F) to experimental animals during the development of colitis

Note: * — P < 0.05.

Discussion. We found that the development of colitis is not accompanied by changes of total number of AhR⁺ in lymphoid structures of colon, but these results do not corroborate recent studies Furumatsu K. et al., because they have described the development of colitis during DSS administration is associated with increased the expression levels of AhR and CYP1A1 mRNA in the colon epithelium. In addition, oral administration of β -naphthoflavone (β NF), a non-toxic agonist of AhR, suppressed the pathogenesis of DSS-induced colitis. β NF also attenuated DSS-induced colitis. In cell culture experiments, downregulation of AhR in human colon carcinoma SW480 cells enhanced the inflammatory responses evoked by lipopolysaccharide (LPS), and furthermore, AhR activation attenuated LPS-induced inflammatory responses, suggesting that AhR expressing intestinal epithelial cells are involved in the prevention of colitis [2].

Activation of AhR by dietary ligands is necessary for the maintenance or expansion of innate immune cells in the gut, such as intraepithelial lymphocytes (IELs) and interleukin (IL)-22-producing lymphoid cells (ILC22). AhR-deficient mice lack IELs, have reduced number of ILC22 cells, and are more susceptible to bacterial infections and experimental colitis. In animal models, AhR activators inhibit proinflammatory cytokine synthesis and attenuate colitis by a pathway that involves IL-22. Analysis of AhR in the human gut reveals that intestinal T cells and natural killer cells isolated from Crohn's disease patients express low levels of AhR and respond to AhR ligands by downregulating inflammatory cytokines and upregulating IL-22 [13].

Furthermore, the AhR pathway has been shown to play a significant role in the development of both Th17, and Treg cells. The effect of AhR activation on T cells is ligand dependent. TCDD induces persistent activation of AhR in Treg cells [4]. On the other hand dietary derived, short acting ligands, such as FICZ [6-formylindolo, 3, 2-b-carbazole] induce Th17 differentiation [17]. The relative abundance of the different ligands, along with the AhR system polymorphisms may further modulate the response [15]. The increased expression of colonic macrophages in wild type mice compared to AhR^{-/-} further supports the role of this receptor in colitis. Recent in-vitro studies in macrophages described an ARNT independent, non-genomic pathway downstream of AhR that induces an inflammatory response [14].

Lee J.Y. et al. demonstrated that simvastatin inhibits proinflammatory gene expression by blocking NF-kappaB signaling in IEC, and attenuates DSS-induced acute murine colitis, and could be a potential agent for the treatment of IBD [9].

Our results about the ability of simvastatin to affect proinflammatory signaling in the gut are indirectly

confirmed by other authors. Simvastatin has been shown to inhibit acute as well as chronic inflammatory responses in a cholesterol-independent manner by interfering with endothelial adhesion and leukocyte migration to sites of inflammation [12]. In rats with normal blood cholesterol levels, simvastatin was found to ameliorate immunopathology in an acute TNBS colitis model by blocking neutrophil accumulation in the small intestine and lowering serum TNF- α level [6]. Lee J et al. show Simvastatin blocked TNF- α -induced NF-kappaB transcriptional activity, IkappaB phosphorylation/degradation and DNA binding activity of NF-kappaB. Administration of simvastatin significantly reduced the severity of DSS-induced murine colitis as assessed by body weight, colon length and histology in a dose-dependent manner [9]. Bereswill S et al. show that after peroral administration of Simvastatin, mice were protected from acute ileitis development. Simvastatin treated animals displayed significantly increased numbers of regulatory T cells and augmented intestinal epithelial cell proliferation/regeneration in the ileum mucosa compared to placebo control animals. In contrast, mucosal T lymphocyte and neutrophil granulocyte numbers in treated mice were reduced. In addition, levels of the anti-inflammatory cytokine IL-10 in ileum, mesenteric lymph nodes and spleen were increased whereas pro-inflammatory cytokine expression (IL-23p19, IFN- γ , TNF- α , IL-6, MCP-1) was found to be significantly lower in the ileum of treated animals as compared to Placebo controls [1].

One of the factors participating in the initiation and perpetuation of inflammation in IBD may be an inappropriate production of anti-inflammatory cytokines, resulting in a disturbed balance of proinflammatory versus anti-inflammatory cytokines. Although increased levels of IL-1 and an imbalance between IL-1 and IL-1Ra have been documented, the role of other IL-1 modulators in IBD has not yet been elucidated. An imbalance between the production of IL-1 and IL-1Ra has been described in freshly isolated intestinal mucosal cells and in colonic mucosal biopsies obtained from inflamed intestinal tissue of IBD patients [5]. Administration of recombinant IL-1Ra prevents mucosal inflammation and necrosis in a rabbit model of dextran-induced colitis [19]. Conversely, neutralization of endogenous IL-1Ra increases the severity of intestinal inflammation, indicating that endogenous IL-1Ra plays an anti-inflammatory role. The importance of IL-1 and IL-1Ra in the pathogenesis of IBD has been corroborated by the association between carriage of IL-1RN allele 2, low production of IL-1Ra and severity of disease in UC patients [16]. Maeda S et al. show mucosal imbalance of interleukin-1 β and interleukin-1 receptor antagonist in

canine inflammatory bowel disease. A significant decrease in the intestinal IL-1Ra: IL-1 β ratio of mRNA and protein was observed in IBD cases when compared with healthy control dogs [11]. Our data demonstrate ability of ARIL-1 to influence the level of expression of pattern recognition receptors and show therefore potential in the correction of immune disorders in IBD. Characteristically, ARIL-1 operates as pure antagonist by blocking communication between the molecules of IL-1 (IL-1-alpha, IL-1-beta) and IL-1 receptor that allows providing effective control for the whole IL-1 system in the body.

Conclusions. Simvastatin and antagonist of receptors of interleukin-1 seemed to be beneficial in oxazolone -induced colitis rat model through modulate AhR expression with lymphocytes of colon.

Prospects of further researches. Investigate the possibility of Simvastatin and antagonist of receptors of interleukin-1 (ARIL-1) for correction of experimental ileitis in rats with a focus on the expression studies of AhR with lymphocytes of ileum.

Acknowledgements

The authors thank Anna Degen for excellent technical assistance

References

1. Bereswill S, Munoz M, Fischer A, Plickert R, Haag LM, Otto B, et al. Anti-inflammatory effects of resveratrol, curcumin and simvastatin in acute small intestinal inflammation. *PLoS One*. 2010; 5(12): 21-8. PMID: 21151942. PMCID: PMC2997083. DOI: 10.1371/journal.pone.0015099
2. Furumatsu K, Nishiumi S, Kawano Y, Ooi M, Yoshie T, Shiomi Y, et al. A role of the aryl hydrocarbon receptor in attenuation of colitis. *Dig Dis Sci*. 2011; 56(9): 2532-44. PMID: 21374063. DOI: 10.1007/s10620-011-1643-9
3. Greenwood J, Steinman L, Zamvil S. Statin therapy and autoimmune disease: from protein prenylation to immunomodulation. *Nat Rev Immunol*. 2006; 6(5): 358-70. PMID: 16639429. PMCID: PMC3842637. DOI: 10.1038/nri1839
4. Ho P, Steinman L. The aryl hydrocarbon receptor: a regulator of Th17 and Treg cell development in disease. *Cell Res*. 2008; 18(6): 605-8. PMID: 18516065. DOI: 10.1038/cr.2008.63
5. Ishizuka K, Sugimura K, Homma T, Matsuzawa J, Mochizuki T, Kobayashi M, et al. Influence of interleukin-10 on the interleukin-1 receptor antagonist/interleukin-1 beta ratio in the colonic mucosa of ulcerative colitis. *Digestion*. 2001; 63 Suppl 1: 22-7. PMID: 11173905. DOI: 10.1159/000051906
6. Jahovic N, Gedik N, Ercan F, Sirvanci S, Yüksel M, Sener G, et al. Effects of statins on experimental colitis in normocholesterolemic rats. *Scand J Gastroenterol*. 2006; 41(8): 954-62. PMID: 16803694. DOI: 10.1080/00365520600554444
7. Kaser A, Zeissig S, Blumberg R. Inflammatory bowel disease. *Annu Rev Immunol*. 2010; 28: 573-621. PMID: 20192811. PMCID: PMC4620040. DOI: 10.1146/annurev-immunol-030409-101225
8. Kojima R, Kuroda S, Ohkishi T, Nakamaru K, Hatakeyama S. Oxazolone-induced colitis in BALB/C mice: a new method to evaluate the efficacy of therapeutic agents for ulcerative colitis. *J Pharmacol Sci*. 2004; 96(3): 307-13. PMID: 15539761. doi: 10.1254/jphs.FP0040214
9. Lee J, Kim J, Kim J, Kim N, Jung HC, Song IS. Simvastatin inhibits NF-kappaB signaling in intestinal epithelial cells and ameliorates acute murine colitis. *Int Immunopharmacol*. 2007; 7(2): 241-8. PMID: 17178392. DOI: 10.1016/j.intimp.2006.10.013
10. Ludwiczek O, Vannier E, Borggraefe I, Kaser A, Siegmund B, Dinarello CA, et al. Imbalance between interleukin-1 agonists and antagonists: relationship to severity of inflammatory bowel disease. *Clin Exp Immunol*. 2004; 138(2): 323-9. PMID: 15498044. PMCID: PMC1809217. DOI: 10.1111/j.1365-2249.2004.02599.x
11. Maeda S, Ohno K, Nakamura K, Uchida K, Nakashima K, Fukushima K, et al. Mucosal imbalance of interleukin-1 β and interleukin-1 receptor antagonist in canine inflammatory bowel disease. *Vet J*. 2012; 194(1): 66-70. PMID: 22483380. DOI: 10.1016/j.tvjl.2012.02.026
12. Maher B, Dhonnchu T, Burke J, Soo A, Wood AE, Watson RW. Statins alter neutrophil migration by modulating cellular Rho activity a potential mechanism for statins-mediated pleotropic effects? *J Leukoc Biol*. 2009; 85(1): 186-93. PMID: 18840670. DOI: 10.1189/jlb.0608382
13. Monteleone I, MacDonald T, Pallone F, Monteleone G. The aryl hydrocarbon receptor in inflammatory bowel disease: linking the environment to disease pathogenesis. *Curr Opin Gastroenterol*. 2012; 28(4): 310-3. PMID: 22450895. DOI: 10.1097/MOG.0b013e328352ad69
14. Sciallo E, Vogel C, Li W, Matsumura F. Initial and extended inflammatory messages of the nongenomic signaling pathway of the TCDD-activated Ah receptor in U937 macrophages. *Arch Biochem Biophys*. 2008; 480(2): 143-55. PMID: 18938131. DOI: 10.1016/j.abb.2008.09.017
15. Stockinger B, Veldhoen M, Hirota K. Modulation of Th17 development and function by activation of the aryl hydrocarbon receptor--the role of endogenous ligands. *Eur J Immunol*. 2009; 39(3): 652-4. PMID: 19283715. DOI: 10.1002/eji.200839134
16. Tountas N, Casini-Raggi V, Yang H, Di Giovine FS, Vecchi M, Kam L, et al. Functional and ethnic association of allele 2 of the interleukin-1 receptor antagonist gene in ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 1999 Oct; 117(4): 806-13. PMID: 10500062. doi: 10.1016/S0016-5085(99)70338-0

17. Veldhoen M, Hirota K, Westendorf A, Buer J, Dumoutier L, Renauld JC, et al. The aryl hydrocarbon receptor links TH17-cell-mediated autoimmunity to environmental toxins. *Nature*. 2008; 453(7191): 106-9. PMID: 18362914. DOI: 10.1038/nature06881
18. Wirtz S, Neufert C, Weigmann B, Neurath MF. Chemically induced mouse models of intestinal inflammation. *Nat Protoc*. 2007; 2(3): 541-6. PMID: 17406617. DOI: 10.1038/nprot.2007.41
19. Youngman K, Simon P, West G, Cominelli F, Rachmilewitz D, Klein JS, et al. Localization of intestinal interleukin 1 activity and protein and gene expression to lamina propria cells. *Gastroenterology*. 1993; 104(3): 749-58. PMID: 8440434. doi: 10.1016/0016-5085(93)91010-F

УДК 616.344-002-036.1-085:615.27:576.33]-092.9

**СИМВАСТАТИН І РЕКОМБІНАНТНИЙ АНТАГОНІСТ РЕЦЕПТОРІВ ІНТЕРЛЕЙКІНУ-1
МОДУЛЮЮТЬ АРИЛ-ГІДРОКАРБОНОВІ РЕЦЕПТОРИ
ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ КОЛІТІ У ЩУРІВ**

Жеребятьєв О. С., Войтович О. В.

Резюме. Патогенез запальних захворювань кишечника складний і багатофакторний. Дослідження показують, що арил-гідрокарбоніві рецептори є критичним фізіологічним регулятором імунних відповідей, і що вони впливають як на вроджений, так і на адаптивний імунітет. Ми вивчали можливість застосування симвастатину та антагоніста рецепторів інтерлейкіну-1 для фармакологічної корекції коліту у щурів з акцентом на вивчення інтенсивності експресії AhR лімфоцитами товстої кишки.

Тварини, використані в експериментах (самці щурів лінії Вістар у віці 8 місяців (маса тіла 260–285 г)), перебували в умовах природного освітлення при температурі повітря 18-21 °С, при світловому дні 7-00 – 19-00, з вільним доступом до їжі та води. Всі експерименти на тваринах проводилися відповідно до міжнародних принципів "Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових задач" (Страсбург, 18.03.1986) і "Загальні етичні принципи досліджень на тваринах" (Україна, 2001). Щурів поділяли на чотири експериментальні групи: група 1 – контрольна; група 2 – щури з оксазолон-індукованим колітом; група 3 – щури, яким вводили симвастатин (20 мг/кг, протягом 5 днів, внутрішньочеревно); група 4 – щури, яким вводили антагоніст рецепторів інтерлейкіну-1 (3 мг/кг, протягом 5 днів, підшкірно). Імунопозитивні AhR⁺-лімфоцити визначали за допомогою методу непрямой імунофлюоресценції з використанням моноклональних антитіл щура.

Гістологічне дослідження показало інфільтрацію запальних клітин, включаючи поліморфноядерні лейкоцити і множинні ерозивні ураження в товстому кишечнику. Іноді в слизовій оболонці кишечника спостерігали абсцеси крипт і регенерований епітелій. Встановлено, що розвиток коліту не супроводжувався зміною кількості AhR⁺-лімфоцитів. Прийом препарату під час розвитку експериментальної патології супроводжувався змінами експресії AhR на лімфоцитах.

Симвастатин та антагоніст рецепторів інтерлейкіну-1 мають позитивний вплив на перебіг оксазолон-індукованого коліту, через модуляцію експресії AhR лімфоцитами товстої кишки.

Ключові слова: коліт, рекомбінантний антагоніст рецепторів інтерлейкіну-1 (ARIL-1), симвастатин, арил-гідрокарбоніві рецептор.

УДК 616.344-002-036.1-085:615.27:576.33]-092.9

**СИМВАСТАТИН И РЕКОМБИНАНТНЫЙ АНТАГОНИСТ РЕЦЕПТОРОВ ИНТЕРЛЕЙКИНА-1
МОДУЛИРУЮТ АРИЛ-ГИДРОКАРБОНОВЫЕ РЕЦЕПТОРЫ
ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ КОЛИТЕ У КРЫС**

Жеребятьев А. С., Войтович А. В.

Резюме. Патогенез воспалительных заболеваний кишечника сложный и многофакторный. Исследования показывают, что арил-гидрокарбонные рецепторы является критическим физиологическим регулятором иммунных ответов, и они влияют как на врожденный, так и на адаптивный иммунитет. Мы изучали возможность применения симвастатина и антагониста рецепторов интерлейкина-1 для фармакологической коррекции колита у крыс с акцентом на изучение интенсивности экспрессии AhR лимфоцитами толстой кишки.

Животные, использованные в экспериментах (самцы крыс линии Вистар в возрасте 8 месяцев (масса тела 260–285 г)), находились в условиях естественного освещения при температуре воздуха 18–21 °С, при световом дне 7-00 - 19-00, со свободным доступ к пище и воде. Все эксперименты на животных проводились в соответствии с международными принципами "Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных задач" (Страсбург, 18.03.1986) и

"Общие этические принципы исследований на животных" (Украина, 2001). Крыс разделяли на четыре экспериментальные группы: группа 1 – контрольная; группа 2 – крысы с оксазолон-индуцированным колитом; группа 3 – крысы, которым вводили симвастатин (20 мг/кг в течение 5 дней, внутривентрально); группа 4 – крысы, которым вводили антагонист рецепторов интерлейкина-1 (3 мг/кг в течение 5 дней, подкожно). Имунорезистентные AhR⁺-лимфоциты определяли с помощью метода непрямой иммунофлуоресценции с использованием моноклональных антител крысы.

Гистологическое исследование показало воспалительную клеточную инфильтрацию, включая полиморфноядерные лейкоциты и множественные эрозивные поражения в толстой кишке. Изредка в слизистой оболочке толстой кишки наблюдались абсцессы крипт и регенерированный эпителий. Установлено, что развитие колита не сопровождалось изменением количества AhR⁺-лимфоцитов. Прием препарата во время развития экспериментальной патологии сопровождался изменениями экспрессии AhR на лимфоцитах.

Симвастатин и антагонист рецепторов интерлейкина-1 имеют положительное влияние на протекание оксазолон-индуцированного колита, через модуляцию экспрессии AhR лимфоцитами толстой кишки.

Ключевые слова: колит, рекомбинантный антагонист рецепторов интерлейкина-1 (ARIL-1), симвастатин, арил-гидрокарбонный рецептор.

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

Стаття надійшла 25.03.2019 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs04.04.045

УДК 616.36-008:546.48:591.3

Нефьодов О. О., Білишко Д. В., Земляний О. А., Шаторна В. Ф.,
Демиденко Ю. В., Мальчугін Р. К., Мірошніченко М. Е.

МОДИФІКУЮЧИЙ ВПЛИВ ЦИТРАТУ СЕЛЕНУ ТА ЦИТРАТУ ГЕРМАНІЮ НА ЕМБРІОТОКСИЧНІСТЬ СОЛЕЙ КАДМІЮ ПРИ КОМБІНОВАНОМУ ВВЕДЕННІ У ЩУРІВ

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

verashatornaya67@gmail.com

Метою дослідження було визначення впливу низьких доз солей кадмію на загальний хід ембріогенезу щурів при ізольованому введенні та комбінованому введенні з цитратом германію / цитратом селену.

Експериментальні дослідження були проведені на молодих самицях щурів лінії Wistar. Введення досліджуваних речовин починали з першого дня вагітності, внутрішньошлунково щоденно до кінця ембріогенезу. Розрахунок ембріотоксичної дії досліджуваних речовин оцінювали за наступними показниками: кількість плодів на 1 самку, загальна ембріональна смертність, передімплантаційна смертність, післяімплантаційна смертність ембріонів. Окрім контрольної були дві групи ізольованого введення солей кадмію (хлорид кадмію, цитрат кадмію) (у дозі 1,0 мг / кг) та групи комбінованого введення: солей кадмію з цитратом селену / цитратом германію.

Обрахування показників ембріогенезу продемонструвало, що в групах ізольованого впливу цитрату кадмію / хлориду кадмію спостерігалось достовірне зниження кількості ембріонів в обидва терміни дослідження (13-та доба, 20-та доба) та збільшення загальної ембріональної смертності. За даними показниками цитрат кадмію є менш токсичною речовиною порівняно з хлоридом кадмію.

При комбінованому введенні солей кадмію з цитратом германію / цитратом селену визначалось зниження загальної ембріональної смертності та відновлення показників кількості ембріонів в посліді. Цитрат селену та цитрат германію чинять модифікуючий вплив на ембріотоксичність солей кадмію та можуть розглядатись як нові біоантагоністи кадмію.

Ключові слова: кадмій, германій, селен, ембріотоксичність, ембріогенез, щурі, експеримент.

Зв'язок роботи з науковими планами, програмами, темами. Робота виконана згідно теми кафедральної наукової роботи кафедри клінічної анатомії, анатомії та оперативної хірургії

«Морфофункціональний стан органів і тканин експериментальних тварин та людини в онтогенезі в нормі та під впливом зовнішніх і внутрішніх чинників», № держ. реєстрації 0117U003181.

Вступ. Проблема мікроелементозів на сьогодні є надзвичайно актуальною в усіх країнах світу, її розв'язання, за визначенням ВООЗ, є головним завданням у забезпеченні здоров'я населення Землі в XXI ст. [2, 3, 4]. При гіпомікроелементозах, зумовлених дефіцитом есенціальних мікроелементів, розвиваються хвороби недостатності, а при різноманітних формах контакту організмів з токсичними мікроелементами виникають токсикопатії, при цьому мікроелементний дефіцит ніколи не буває ізольованим, він завжди пов'язаний із мікроелементним дисбалансом і проявляється порушенням обміну речовин з відповідними морфологічними проявами [5, 7, 9]. Розроблення нових засобів для корекції та лікування мікроелементного дисбалансу стримується недостатністю знань про особливості обміну мікроелементів в організмі здорових людей та норми добової потреби в них в умовах підвищеного техногенного навантаження, а також даних щодо балансу, форм і видів взаємодії мікроелементів та ультрамікроелементів у разі їх одночасного надходження [11].

Розширення сфери використання різних сполук кадмію в промисловості призвело до забруднення ними навколишнього середовища, в результаті чого вміст кадмію в атмосферному повітрі, продуктах харчування та об'єктах господарсько-питного водопостачання перевищує допустимі нормативи в ряді регіонів нашої країни і за кордоном. Саме тому увагу науковців привертають дослідження наслідків впливу важких металів в концентраціях, які раніше вважались безпечними, проте збільшують ризик ураження плода та новонародженого [2, 5, 6]. У ряді експериментальних робіт відмічається комплекс змін в будові і функції паренхіматозних органів ембріону при дії свинцю, кадмію, ртуті [6, 8, 10]. Але питання взаємодії мікроелементів під час вагітності та їх опосередкований вплив на ембріон

залишається відкритим як і пошук нових біоантагоністів токсичних речовин.

Германій та селен – есенціальні мікроелементи, які у людини підвищують ефективність діяльності імунної системи, приймають участь в утворенні амінокислот, виступають як антиоксиданти [1]. Їх властивості активно досліджуються, проте відомості щодо можливої антагоністичної дії відносно токсичності та ембріотоксичності кадмію наразі відсутні.

Все вищевикладене свідчить про необхідність вивчення морфогенетичних змін, що відбуваються в ембріогенезі та на ранніх стадіях після народження при впливі сполук кадмію як при ізольованому введенні так і при комбінованому з мікроелементами.

Мета дослідження – експериментально дослідити вплив низьких доз солей кадмію на загальний хід ембріогенезу щурів при ізольованому введенні та в комбінації з цитратом германію/цитратом селену.

Матеріал та методи дослідження. Експериментальні дослідження були проведені на молодих самицях щурів лінії Wistar в віварії ДЗ «ДМА». Дослідження на тваринах проводили відповідно до «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах» (Київ, 2001), які узгоджуються з Європейською конвенцією про захист експериментальних тварин (Страсбург, 1985).

Вибір об'єктом дослідження саме цих лабораторних тварин зумовлений низьким рівнем у них спонтанних вад розвитку порівняно з мишами та кролями. На підготовчому етапі перед проведенням експерименту досліджували естральний цикл самиць методом піхвових мазків, що дозволило визначити у кожної самиці тривалість циклу та окремих його фаз, наявність усіх 4 фаз циклу та ритмічність їх чергування. Для подальшого дослідження можливої ембріотоксичної дії самок масою тіла 160-180 г із стійким ритмом естрального циклу на стадіях проеструсу і еструсу парували з інтактними самцями за схемою 2:1. Перший день вагітності визначали за наявністю сперматозоїдів у піхвових мазках.

Всі щури були розділені на 7 груп:

1 група – контрольна (n=145). 2 група – тварини, яким вводили розчин хлориду кадмію у дозі 1,0 мг/кг (n=126). 3 група – тварини, яким вводили розчин цитрату кадмію у дозі 1,0 мг/кг (n=135). 4 група – тварини, яким вводили розчин хлориду кадмію у дозі 1,0 мг/кг та розчин цитрату селену у дозі 0,1мг/кг (n=147). 5 група – тварини, яким вводили розчин цитрату кадмію у дозі 1,0 мг/кг та розчин цитрату селену у дозі 0,1мг/кг (n=129). 6 група – тварини, яким вводили розчин хлориду кадмію у дозі 1,0 мг/кг та розчин цитрату германію у дозі 0,1 мг/кг (n=147). 7 група – тварини, яким вводили

розчин цитрату кадмію у дозі 1,0 мг/кг та розчин цитрату германію у дозі 0,1 мг/кг (n=135). Досліджували речовини: цитрат кадмію, цитрат селену та цитрат германію – наноаквахелатна форма та хлорид кадмію – розчин – іонна форма. Згідно загальноприйнятим інструкціям проведення експериментальних ембріональних досліджень, розчини вводили самицям ентерально щоденно через зонд, в один і той же час, з 1-го дня вагітності; на 13-й та 20-й день вагітності проводили оперативний забій.

Про можливу негативну дію досліджуваної речовини на ембріональний розвиток судили за здатністю підвищувати рівень ембріональної смертності (ембріолетальний ефект), який оцінювали за показниками кількості ембріонів, кількості жовтих тіл вагітності у яєчниках самиць, маси тіла ембріона, його відповідності стадії розвитку за загальноприйнятими критеріями ембріонального розвитку щурів та показниками ембріональної смертності. Розрахунок ембріотоксичної дії досліджуваних речовин оцінювали за наступними показниками:

$$1. \text{ Загальна ембріональна смертність } = \\ = 3CE = \frac{B - A}{B}$$

де А – кількість живих плодів;

В – кількість жовтих тіл вагітності.

$$2. \text{ Передімплантаційна смертність } = \text{ПІС} = \\ = \frac{B - (A + B)}{B}$$

де А – кількість живих плодів;

Б – кількість загиблих (резорбованих) плодів;

В – кількість жовтих тіл вагітності.

$$3. \text{ Післяімплантаційна смертність } = \text{ПостІС} = \\ = \frac{B}{A + B}$$

де А – кількість живих плодів

Б – кількість загиблих (резорбованих) плодів

4. Кількість плодів на 1 самку

Оцінку вірогідності статистичних досліджень проводили за допомогою t-критерію Стюдента.

Результати дослідження та їх обговорення.

В експериментальних групах всі самиці вижили, а ембріони відповідали стандартним критеріям ембріонального розвитку щура. Нами не виявлено формування зовнішніх каліцтв, тобто тератогенного ефекту агенти впливу в зазначених дозах та способі введення не мають. Обрахування середніх показників ембріогенезу продемонструвало, що в групах ізольованого впливу цитрату кадмію /хлориду кадмію спостерігалось достовірне зменшення кількості ембріонів на обох термінах вагітності та збільшення загальної ембріональної смертності (рис. 1, 2).

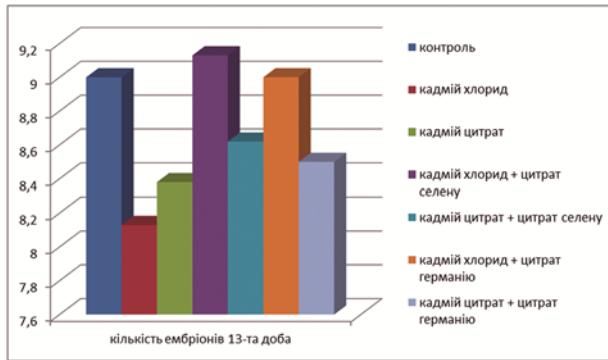


Рис. 1. Кількість ембріонів на 1 самку в контрольній та експериментальних групах на 13-ту добу ембріогенезу

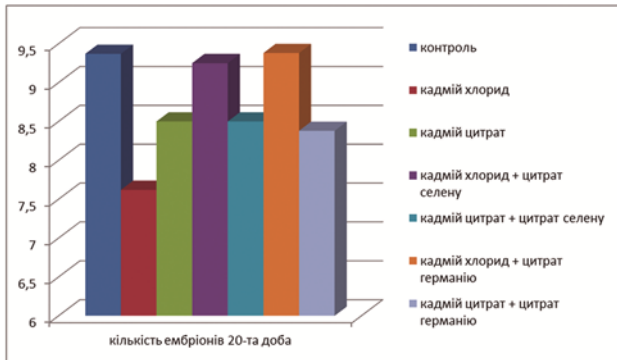


Рис. 2. Кількість ембріонів на 1 самку в контрольній та експериментальних групах на 20-ту добу ембріогенезу

Аналіз отриманих результатів продемонстрував, що на 13-ту добу ембріогенезу найменший показник середніх значень кількості живих ембріонів на 1 самицю спостерігався в групі ізольованого впливу хлоридом кадмію і дорівнював $8,13 \pm 0,31$. На 20-у добу показник зменшувався до $7,62 \pm 0,34$, що, певно, пояснюється продовженням впливу дестабілізуючого фактора. В групі ізольованого впливу цитрату кадмію кількість живих плодів знижувалась наступним чином: 13-та доба вагітності - $8,38 \pm 0,19$, 20-та - $8,50 \pm 0,34$. Тобто за даним показником цитрат кадмію є менш токсичною речовиною у порівнянні з хлоридом кадмію.

У групах комбінованого введення солей кадмію з цитратами селену та германію кількість ембріонів в посліді щурів підвищувалась, що свідчить про модифікуючий вплив цитратів металів на ембріотоксичність сполук кадмію в експерименті (рис. 2).

У групах комбінованого впливу хлоридом кадмію з цитратами селену та германію, найвищий показник кількості ембріонів визначався в групі з цитратом германію, який на 20-ту добу перевищував показники контрольної групи ($9,38 \pm 0,20$), що розцінювалось нами як біоантагоністична дія цитрату германію на токсичність хлориду кадмію. Показники в групі комбінованого введення кадмію з цитратом селену теж виявились досить високими, але мали особливості. Так на 13-ту добу в цій групі кількість ембріонів дорівнювала $9,13 \pm 0,19$, що недостовірно перевищувало контрольні показники, але на 20-й добі показник був нижчий за контроль і дорівнював $9,25 \pm 0,27$ (в контролі $9,37 \pm 0,20$). Загалом в групах комбінації введення хлориду кадмію та цитратів металів визначається достовірно збільшення кількості ембріонів у порівнянні до ізольованого впливу хлоридом кадмію.

У групах комбінованого введення цитрату кадмію з цитратами металів показники кількості ембріонів змінювались дещо інакше. Не дивлячись на те, що кількість ембріонів при ізольованому вве-

денні цитрату кадмію була більшою у порівнянні з впливом хлоридом кадмію, в групах комбінованого впливу ці показники не тільки не зростали, а й зменшувались на 20-ту добу, тобто модифікуючого впливу на токсичність кадмію не спостерігалось, або він був незначний (рис. 1, 2).

Наступним показником ембріогенезу була загальна ембріональна смертність, яка прямо залежить від доімплантаційної та післяімплантаційної смертності ембріонів. В групах ізольованого введення солей кадмію даний показник був найвищим як на 13-ту так і на 20-ту добу ембріонального розвитку (рис.3). Так, в групі ізольованого введення кадмію хлориду рівень загальної смертності ембріонів на 13-ту добу дорівнював $0,15 \pm 0,02$ (контроль $0,05 \pm 0,02$) і втричі перевищував контрольні значення, а наприкінці ембріогенезу зростав до $0,25 \pm 0,02$ (в контролі залишався $0,05 \pm 0,02$), тобто збільшувався в 5 разів, що є логічним, бо інтоксикація кадмієм тривала. В групі ізольованого впливу цитратом кадмію даний показник: на 13-ту добу становив $0,15 \pm 0,02$ як і при впливі хлориду кадмію, а на 20-ту добу був дещо нижчим за такий при дії хлориду кадмію - $0,16 \pm 0,03$ ($p \leq 0,05$ порівняно з контролем). Порівняння в групах впливу ізольованого та комбінованого введення хлориду кадмію виявило модифікуючий вплив цитратів на ембріотоксичність кадмію за даним показником. Як на 13-ту добу розвитку ембріонів так і наприкінці ембріогенезу цитрати селену та германію знижували загальну ембріональну смертність у порівнянні з ізольованим введенням хлориду кадмію (рис. 3). Така ситуація пояснюється зниженням як доімплантаційної так і післяімплантаційної смертності в цих групах. Доімплантаційна смертність при експозиції з хлоридом кадмію на 13-ту добу ембріогенезу становила $0,07 \pm 0,03$ (контроль $0,025 \pm 0,02$), а на 20-ту добу збільшувалась вдвічі і добігала $0,14 \pm 0,03$ (контроль $0,025 \pm 0,02$). В групах комбінованого введення хлориду кадмію з цитратами металів даний

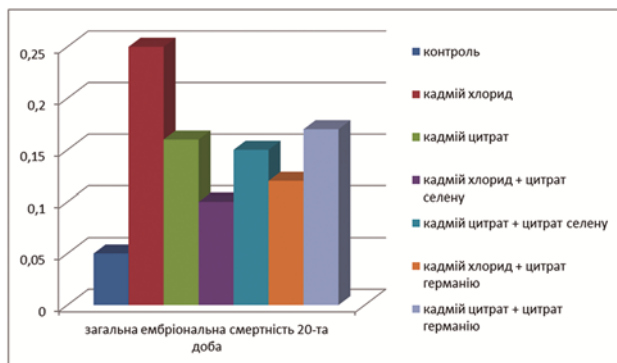


Рис. 3. Загальна ембріональна смертність в контрольній та експериментальних групах на 20-ту добу ембріогенезу

показник достовірно знижувався в 2-2,5 разів у обидва терміни дослідження.

Експозиція з цитратом кадмію доводила показник доімплантаційної смертності до $0,09 \pm 0,03$ як на 13-ту так і на 20-ту добу, що свідчило про ембріотоксичний вплив цитрату кадмію на ембріон до початку імплантації, яка відбувається на 3-5-ту добу вагітності самиці щура.

Післяімплантаційна смертність під впливом хлоридом кадмію теж була найвищою – $0,08 \pm 0,02$ (13-та доба) і $0,13 \pm 0,01$ (20-та доба) у порівнянні до контролю – $0,03 \pm 0,02$ і $0,025 \pm 0,02$ відповідно до термінів дослідження. Зростання післяімплантаційної смертності є логічним, бо самиці енергетично «вигідно» абортувати плоди, що потребують великих енергетичних затрат на органогенез ембріонів в умовах впливу дестабілізуючого фактора. Післяімплантаційна смертність в групі ізольованого впливу цитратом кадмію була дещо нижчою у порівнянні до групи ізольованого введення хлориду кадмію і дорівнювала $0,07 \pm 0,02$ (13-та доба) і $0,08 \pm 0,03$ (20-та доба), що пояснює зниження показників загальної ембріональної смертності в експерименті. Отримані нами результати ембріотоксичності кадмію не суперечать літературним даним [3]. Експериментально доведено, що енергетично для самиці щура більш «вигідно» абортувати пло-

ди в початковий період вагітності, ніж в період інтенсивного органогенезу, що знайшло підтвердження і в інших дослідженнях по вивченню ембріотоксичності металів [3, 5].

У групах комбінованого введення цитрату кадмію з цитратами селену або германію рівень післяімплантаційної смертності не мав достовірної різниці з таким показником групи ізольованого впливу цитрату кадмію, що свідчить про низьку модифікуючу дію селену та германію на ембріотоксичність цитрату кадмію. Порівняння отриманих нами результатів в групах комбінованого введення з літературними даними інших дослідників ускладнюється відсутністю подібних досліджень.

Отримані дані свідчать про зменшення ембріотоксичності кадмію цитратами германію/селену, що свідчить про їх біоантагоністичні властивості.

Висновки. Аналіз отриманих результатів проведеного експерименту наявно показав ембріотоксичну дію цитрату кадмію/хлориду кадмію при ентеральному введенні в низьких дозах, що виражається в зменшенні кількості ембріонів та підвищенні рівня загальної ембріональної смертності порівняно з контролем в обидва терміни дослідження. Хлорид кадмію виявляє більшу ембріотоксичність у порівнянні з цитратом кадмію.

Комбіноване введення солей кадмію з цитратом германію/цитратом селену призводить до зниження загальної ембріональної смертності та відновлення показника кількості ембріонів в посліді, що свідчить про зниження негативного впливу цитратами селену та германію токсичності кадмію в досліджуваній дозі в експерименті на щурах.

Перспективи подальших досліджень. У подальшому планується проведення гістологічних досліджень паренхіматозних органів ембріонів, що підлягали впливу сполук кадмію та цитратам германію/селену, що допоможе виявити зміни на тканинному рівні та можливо буде пояснювати рівень ембріональної смертності. Перспективним є також виявлення та порівняння ступеня накопичення кадмію в органах ембріонів методом поліелементного аналізу.

References

1. Ambrosov IV, Aleshin SV, Alimbarova LM. Ispol'zovaniye organicheskikh soedineniy germaniya v meditsine. *Razrabotka i registratsiya lekarstvennykh sredstv*. 2015; 2(1): 144-50. [Russian]
2. Bilets'ka EM. Hihiyenichna otsinka mikroelementnoho zabezpechennya naselennya Dnipropetrovs'koyi oblasti ta yoho vplyv na reproduktyvne zdorov'ya. *Aktual'ni pytannya hihiyeny ta ekolohichnoyi bezpeky Ukrainy: zb tez dop nauk-prakt konf.* K; 2011: 132–3. [Ukrainian]
3. Dinerman AA. *Rol' zagryazniteley okruzhayushchey sredy v narushenii embrional'nogo razvitiya*. M: Meditsina; 1980. 191 s. [Russian]
4. *Global'naya strategiya VOZ po pitaniyu, fizicheskoy aktivnosti i zdorov'yu*: Rukovodstvo dlya stran po monitoringu i otsenke osushchestvleniya. VOZ; 2010. 60 s. [Russian]
5. Gzhgotskiy MR, Sukhodol'skaya NV. Vliyaniye medi, tsinka, kadmiya i svintsa na veroyatnost' razvitiya ugrozy preryvaniya beremennosti u zhenshchin. *Reproduktivnoye zdorov'ye Vostochnaya Yevropa*. 2014; 1(31): 43–9. [Russian]

6. Malov AM, Sibiryakov VK, Ivanenko AA. Nakopleniye kadmiya v nekotorykh organakh i tkanyakh krys. *Klinicheskaya toksikologiya*. 2013; 14: 228-40. [Russian]
7. Nefodova OO, Zadesenets' IP, Hal'perin OI. Vlyaniye soedynenyy kadmya y svyntsa na morfohenez vnutrennykh orhanov v ontogeneze. *Visnyk problem biolohiyi i medytsyny*. 2017; 43(141): 61-6. [Russian]
8. Pykhteyeva YeG, Shafran LM, Bol'shoy D.V. Sistemnyy podkhod k problemam transporta i biologicheskoy roli metallov v zhivyykh organizmakh. *Aktual'nyye problemy transportnoy meditsyny*. 2016; 4(46): 7-20. [Russian]
9. Setko NP, Zakharova YEA. Kinetika metallov v sisteme mat'-plod-novorozhdenny pri tekhnogennom vozdeystvii. *Gigiyena i sanitariya*. 2008; 6: 65-7. [Russian]
10. Shatorna VF, Harets' VI, Kononova II. Porivnyannya effektiv vplyvu soley svyntsyu ta kadmiyu na embriogenezu u shchuriv. *Ukrayins'kyi zhurnal medytsyny, biolohiyi ta sportu*. 2018; 3(6/15): 310-4. doi: 10.26693/jmbs03.06.310 [Ukrainian]
11. Skal'nyy AV, Zaytseva IP, Tin'kov AA. *Mikroelementy i sport. Personalizirovannaya korrektsiya elementnogo statusa sportsmenov*. M: Sport; 2018. 288 s. [Russian]

УДК 616.36-008: 546.48: 591.3

**МОДИФИЦИРУЮЩЕЕ ВЛИЯНИЕ ЦИТРАТА СЕЛЕНА
И ЦИТРАТА ГЕРМАНИЯ НА ЭМБРИОТОКСИЧНОСТЬ СОЛЕЙ КАДМИЯ
ПРИ КОМБИНИРОВАННОМ ВВЕДЕНИИ У КРЫС**

**Нефедов А. А., Билишко Д. В., Земляной А. А., Шаторная В. Ф.,
Демиденко Ю. В., Мальчугин Р. К., Мирошниченко М. Э.**

Резюме. Целью исследования было определение влияния низких доз солей кадмия на общий ход эмбриогенеза крыс при изолированном введении и в комбинации с цитратом германия / цитратом селена.

Экспериментальные исследования были проведены на молодых самках крыс линии Wistar. Введение исследуемых веществ начинали с первого дня беременности, внутриматочно ежедневно до конца эмбриогенеза. Расчет эмбриотоксического действия исследуемых веществ оценивали по следующим показателям: количество плодов на 1 самку, общая эмбриональная смертность, предимплантационная смертность, постимплантационная смертность эмбрионов. Кроме контрольной были две группы изолированного введения солей кадмия (хлорид кадмия, цитрат кадмия) (в дозе 1,0 мг / кг) и группы комбинированного введения: солей кадмия с цитратом селена / цитратом германия.

Расчет показателей эмбриогенеза показало, что в группах изолированного введения цитрата кадмия / хлорида кадмия наблюдалось достоверное уменьшение количества эмбрионов в оба срока исследования (13-е сутки, 20-е сутки) и увеличение общей эмбриональной смертности. При этом цитрат кадмия менее токсичный по сравнению с хлоридом кадмия.

При комбинированном введении солей кадмия с цитратом германия / цитратом селена определялось снижение общей эмбриональной смертности и восстановление показателя количества эмбрионов в помете. Цитрат селена и цитрат германия оказывают модифицирующее влияние на эмбриотоксичность солей кадмия и могут рассматриваться как новые биоантагонисты кадмия.

Ключевые слова: кадмий, германий, селен, эмбриотоксичность, эмбриогенез, крысы, эксперимент.

UDC 616.36-008:546.48:591.3

**Modified Impact of Selenium Citrate and Germanium Citrate
on the Embryotoxicity of Cadmium Salts after Combined Introduction in Rats**

**Nefodov O. O., Bilishko D. V., Zemlyaniy O. A., Shatorna V. F.,
Demidenko Yu. V., Malchugin R. K., Miroshnichenko M. E.**

Abstract. The expansion of using various cadmium compounds in industry has led to pollution of the environment, resulting in the content of cadmium compounds in the air, food and objects of household water supply exceeds the permissible standards. Germanium and selenium are essential elements that increase human immune system, participate in the formation of amino acids, and act as antioxidants. Their properties are actively investigated, but there are currently no data on possible antagonistic effects of cadmium toxicity and embryotoxicity. All of the above suggests the need to study the morphogenetic changes occurring in the embryogenesis of the embryos of the rat under the influence of cadmium compounds, both in the case of isolated administration and in combination with germanium citrate, or selenium citrate.

The purpose of the study was to experimentally investigate the effects of low doses of cadmium salts on the overall course of embryogenesis in rats at isolated injection and in combination with germanium citrate / selenium citrate.

Material and methods. Experimental studies were conducted on young Wistar rats. Using the method of vaginal smears we received females with a given date of pregnancy. The introduction of the test substances started from the first day of pregnancy, intragastric (sensing) lasted daily until the end of embryogenesis. The material was collected on the 13th and 20th days of embryo development. The calculation of the embryotoxic activity of the studied substances was evaluated according to the following parameters: the number of embryos per female, the total embryonic mortality, preimplantation mortality, post implantation mortality. All rats were divided into 7 groups:

Results and discussion. Group 1 was the control group, two groups of isolated administration of cadmium salts: group 2 comprised animals administered a solution of cadmium chloride at a dose of 1.0 mg / kg; group 3 had animals who were administered a solution of cadmium citrate in a dose of 1.0 mg / kg. Combined administration groups: group 4 had animals administered 1.0 mg / kg of cadmium chloride solution and 0.1 mg / kg of selenium citrate solution and group 5 with animals fed a 1.0 mg solution of cadmium citrate / kg and a solution of selenium citrate in a dose of 0.1 mg / kg. Group 6 included animals who were administered a 1.0 mg / kg solution of cadmium chloride and a solution of germanium citrate in a dose of 0.1 mg / kg. Group 7 comprised animals administered a 1.0 mg / kg solution of cadmium citrate and a solution of germanium citrate in a dose of 0.1 mg / kg.

Estimation of embryogenesis showed that in groups with isolated effects of cadmium citrate / cadmium chloride there was a significant decrease in the number of embryos in both terms of pregnancy and an increase in total embryonic mortality. According to this indicator, cadmium citrate is a less toxic substance than cadmium chloride.

Combined administration of cadmium salts with germanium citrate / selenium citrate reduced the rates of total embryonic mortality and reduced the number of embryos in the litter, indicating a decrease in the negative effects of citrate / cadmium chloride by germanium citrate / selenium citrate in the rat experiment. At the 13th day of embryo development and at the end of embryogenesis, selenium and germanium citrates reduced total embryonic mortality as compared to the group of isolated injection of cadmium salts. This result is due to a decrease in both preimplantation and post implantation mortality in these groups.

Conclusions. Selenium citrate and germanium citrate have a modifying effect on the embryotoxicity of cadmium salts and can be considered new cadmium bioanagonists.

Keywords: cadmium, germanium, selenium, embryotoxicity, embryogenesis, rat, experiment.

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

Стаття надійшла 21.03.2019 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs04.04.051

УДК 616.441–092.9–001.16–085.272–091.8

Рыкова Ю. А., Шупер В. А., Шупер С. В.,
Полякова А. И., Карпак Т. Ф.

МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПОЛОВОЗРЕЛЫХ КРЫС ПРИ ВОСПРОИЗВЕДЕНИИ ХРОНИЧЕСКОЙ ГИПЕРТЕРМИИ СРЕДНЕЙ СТЕПЕНИ И ВВЕДЕНИИ ИНОЗИНА

Харьковский национальный медицинский университет, Украина

rikovajuliya@ukr.net

Негативное воздействие высоких температур сопровождает человека в процессе трудовой деятельности. Перегревание вызывает длительные структурно-функциональные изменения в организме, которые способствуют развитию деструктивных процессов. На этом фоне не проводилось изучение ответной реакции измененной щитовидной железы на использование медикаментозных средств анаболического ряда восстанавливающих возможные изменения внутриорганного обмена, в частности инозина.

Целью исследования явилось определение морфометрических характеристик щитовидной железы после длительного перегревания с сочетанным применением инозина.

Исследование проведено на 60 половозрелых крысах-самцах линии Вистар с исходной массой 180–230 г. (в возрасте 10–12 недель). Экзогенная гипертермия создавалась при помощи термической камеры. I группу составили контрольные крысы, которые находились в термокамере в течение 5 часов при температуре 21 °С ежедневно на протяжении 60 суток, II группу – животные, у которых воспроизводили хроническую гипертермию средней тяжести (42,0–43,1 °С) с сочетанным введением инозина. Гипертермию моделировали с 8 часов утра до 13.00 (по 5 часов ежедневно) на протяжении 60 дней. Инозин вводили внутривентрикулярно (через желудочный зонд) 1 раз в сутки за 1 час до помещения крыс в камеру в течение 60 суток.

После окончания моделирования шестидневной гипертермии, на 1, 7, 15, 30 и 60 сутки реадaptации, животных выводили из эксперимента декапитацией под эфирным наркозом.

Установлено, что морфометрические изменения, такие как увеличение диаметра и площади фолликулов, увеличение площади коллоида, снижение высоты и площади тиреоидного эпителия, увеличение количества тироцитов в фолликуле, повышение ИНК и снижение ФКИ, снижение радиуса и площади ядер свидетельствуют о снижении

функции щитовидной железы, развившейся при моделировании хронической гипертермии средней степени и применении инозина, по сравнению с контрольными животными, во все сроки наблюдения. Максимальное снижение приходится на начальные сроки наблюдения (1 и 7 сутки), а к 30 и 60 суткам реадaptации снижение незначительно.

Ключевые слова: щитовидная железа, морфометрические показатели, хроническая гипертермия, инозин, крысы.

Связь работы с научными программами, планами, темами. Данная работа выполнена в соответствии с планом научных исследований Харьковского национального медицинского университета МОЗ Украины, и является составной частью научно-исследовательской темы кафедры анатомии человека «Морфологические особенности органов и систем тела человека на этапах онтогенеза», № гос. регистрации 0114U004149.

Введение. Высокие температуры и как следствие – перегревание, часто сопровождают деятельность человека в условиях работы в горячих цехах, у работников стекольных заводов, у горнорабочих угольных шахт. В ответ на перегревание выявлены опосредованные долгосрочные структурно-функциональные изменения, которые часто являются следствием развития деструктивных процессов в организме [7, 9, 10, 11]. В описанной группе исследований акцент поставлен на деструктивных процессах вне связи с параметрами теплового воздействия, а также с конкретными элементами деструкции, сроками их обнаружения, и практически не встречаются лечебные рекомендации, направленные на устранение механизмов дезадаптации. В проанализированных источниках информации описание нарушений функции щитовидной железы в большей степени сопоставляется с возрастом исследованных животных, гораздо меньше внимания уделено морфоструктурным изменениям у животных под воздействием

патогенных факторов внешней среды и в частности при воспроизведении общего перегревания [12, 13, 14, 15]. На этом фоне не проводилось изучение ответной реакции измененной щитовидной железы на использование медикаментозных средств анаболического ряда, восстанавливающих возможные изменения внутриорганного обмена, в частности инозина [16, 17].

Цель исследования заключалась в определении динамики морфометрических изменений щитовидной железы в разные периоды реадaptации после воспроизведения хронической гипертермии средней степени с введением инозина.

Материал и методы исследования. Исследование проведено на 60 половозрелых крысах-самцах линии Вистар с исходной массой 180–230 г. (в возрасте 10–12 недель), полученных из вивария Луганского государственного медицинского университета. Во время эксперимента лабораторные животные содержались в соответствии с правилами, принятыми Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей (Страсбург, 1986) [8], принципами Хельсинской декларации, принятой Генеральной ассамблеей Всемирной медицинской ассоциации (1964–2000 гг.), «Общими этическими принципами экспериментов над животными», утверждёнными I Национальным конгрессом по биоэтике (Киев, 2001) [5]. Комиссией по этическим вопросам ГЗ "Луганский государственный медицинский университет" (протокол № 5 от 10.05.2011) сделано заключение, что содержание животных и проводимые с ними манипуляции отвечают Закону Украины № 3447-IV от 21.02.06.

Экзогенная гипертермия создавалась при помощи термической камеры, сконструированной сотрудниками кафедры анестезиологии и реаниматологии Луганского государственного медицинского университета (авторское свидетельство № 1452526 А1 на изобретение «Тепловая токсикологическая камера»). Камера усовершенствована сотрудниками кафедры анатомии человека Овчаренко В. В. и Бирик Е. Ю. как климатическая камера с телеконтролем и телеуправлением [1]. Фармакологическую коррекцию изменений, возникающих вследствие воздействия повышенной температуры окружающей среды, осуществляли при помощи синтетического препарата метаболического типа действия – пуринового нуклеозида – инозина (таблетки, покрытые оболочкой, по 0,2 г) производства Борщаговского химико-фармацевтического завода.

Инозин вводили внутривентрикулярно (через желудочный зонд) 1 раз в сутки за 1 час до помещения

крыс в камеру в течение 60 суток. Расчёт дозы лекарственного препарата осуществляли с учётом рекомендаций Ю. Р. и Р. С. Рыболовлевых (1979) [2], по формуле:

$$\text{Доза для крысы} = \frac{r \times \text{Доза для человека}}{R}$$

где r – коэффициент видовой выносливости для крысы = 3,62; R – для человека = 0,57.

Животные были подразделены на 2 группы: I группу составили контрольные крысы, которые ежедневно на протяжении эксперимента находились в термокамере в течение 5 часов при температуре 21°C, II группу – животные, подвергшиеся воспроизведению хронической гипертермии средней тяжести (42,0–43,1°C) с введением инозина. Гипертермию моделировали с 8 часов утра до 13.00 (по 5 часов ежедневно) на протяжении 60 дней. После окончания моделирования хронической гипертермии, на 1, 7, 15, 30 и 60 сутки реадaptации, животных выводили из эксперимента декапитацией под эфирным наркозом. Контрольных животных выводили из эксперимента в аналогичные сроки.

Для гистологического исследования использовали правую долю щитовидной железы. Материал фиксировали в 10% растворе нейтрального формалина в течение 24 часов. После фиксации его промывали в проточной воде в течение часа. Изготовление гистологических препаратов, проводку и формирование парафиновых блоков осуществляли с помощью оригинальной методики [4], при помощи обработки ультразвуком мощностью 1,5 Вт/см². Затем изготавливали гистологические срезы толщиной 3–4 мкм с последующим размещением в нагретой до 42°C воде и размещением на предметных стёклах. Препараты окрашивали гематоксилином-эозином, заключали в канадский «бальзам» и высушивали на воздухе на тёплой поверхности термостата. Готовые гистологические препараты исследовали и фотографировали на цифровом морфометрическом комплексе, в состав которого входят: бинокулярный микроскоп Olympus BX-41, цифровой фотоаппарат Olympus C5050Z с пятимегапиксельной матрицей и персональный компьютер на базе процессора Athlon XP 2200+Mh, DDR RAM 512MB, HDD 128GB, video GeForce FX5200 128MB. С помощью комплекса получали высококачественные цифровые изображения при объективе 40× для исследования микроструктуры органа. Анализ цифровых данных проводили с помощью компьютерной программы для морфометрических исследований «Master of Morphology» («Свідоцтво про реєстрацію авторського права № 9604», авторы: В. В. Овчаренко, В. В. Маврич,

2004). Обработывались следующие параметры: максимальный и минимальный диаметры фолликулов, их площадь и площадь коллоида, высота и площадь фолликулярного эпителия, количество тироцитов в фолликуле, больший и меньший радиусы, площадь ядер тироцитов [3].

Также определяли индексы активности щитовидной железы [6]:

1. Индекс накопления коллоида (ИНК): $d / 2h$, где d – средний диаметр фолликулов; h – средняя высота тироцитов для желез коллоидного строения.

2. Фолликулярно-коллоидный индекс (ФКИ): Se / Sc , где Se – площадь тироидного эпителия; Sc – площадь коллоида.

Результаты параметров щитовидной железы обрабатывали с помощью статистической программы «Master of Morphology», достоверной считали вероятность ошибки менее 5% ($p < 0,05$).

Результаты исследований и их обсуждение.

При гистологическом исследовании на светооптическом уровне наблюдается разделение щитовидной железы на центральную и периферическую зоны. Крупные фолликулы находятся на периферии, а центральную часть занимают средние и мелкие фолликулы. В одной доле содержатся фолликулы с разной секреторной активностью. Фолликулы преимущественно круглой и овальной формы. Коллоид встречается как уплотнённый ярко-розового цвета (рис. 1, 2), так и вакуолизированный, светло-розовый, гомогенный (рис. 3, 4).

Наблюдаются круглые, светлые ядра, изредка встречаются тёмные, уплощённой формы, а также большое количество интерфолликулярных островков (рис. 5).

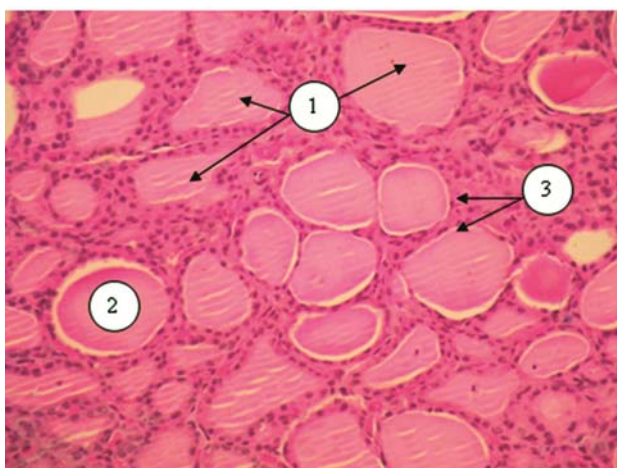


Рис. 1. Щитовидная железа половозрелой крысы, у которой воспроизводили хроническую гипертермию средней степени ($42,0-43,1^{\circ}\text{C}$) и вводили инозин, на 1 сутки периода реадaptации. 1-деформированные фолликулы, 2-концентрированный коллоид, 3-уплощенные ядра. Окраска: гематоксилин-эозин. Ув.: $\times 400$

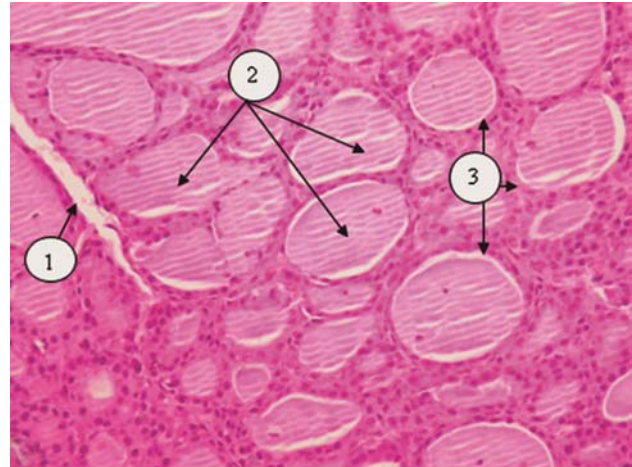


Рис. 2. Щитовидная железа половозрелой крысы, у которой воспроизводили хроническую гипертермию средней степени ($42,0-43,1^{\circ}\text{C}$) и вводили инозин, на 7 сутки периода реадaptации. 1-стромальные прослойки, 2-концентрированный коллоид, 3-уплощенный эпителий. Окраска: гематоксилин-эозин. Ув.: $\times 400$

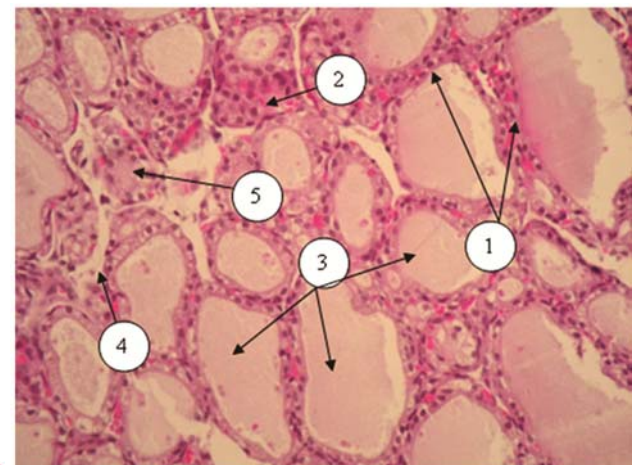


Рис. 3. Щитовидная железа половозрелой крысы, у которой воспроизводили хроническую гипертермию средней степени ($42,0-43,1^{\circ}\text{C}$) и вводили инозин, на 15 сутки периода реадaptации. 1-гемокapилляры, 2-интерфолликулярный островок, 3-резорбирующийся коллоид, 4-стромальные прослойки, 5-коллоидные «озёра». Окраска: гематоксилин-эозин. Ув.: $\times 400$

При изучении гистологических препаратов щитовидной железы половозрелых крыс, у которых вызывали хроническую гипертермию средней степени и применяли инозин, можно сделать вывод о незначительном снижении функциональной активности щитовидной железы.

При гистологическом исследовании на 1 и 7 сутки после шестидесятидневного моделирования хронической гипертермии средней степени с сочетанным введением инозина больший диаметр фолликулов увеличился на 3,89% и 3,21% и составил $48,15 \pm 0,19$ мкм и $52,51 \pm 0,22$ мкм. Меньший

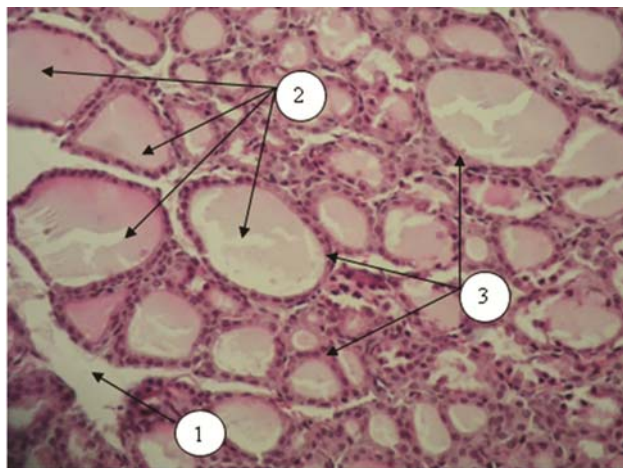


Рис. 4. Щитовидная железа половозрелой крысы, у которой воспроизводили хроническую гипертермию средней степени ($42,0-43,1^{\circ}\text{C}$) и вводили инозин, на 30 сутки периода реадaptации. 1-стромальные прослойки, 2-концентрированный коллоид, 3- уплотнённый эпителий. Окраска: гематоксилин-эозин. Ув.: $\times 400$

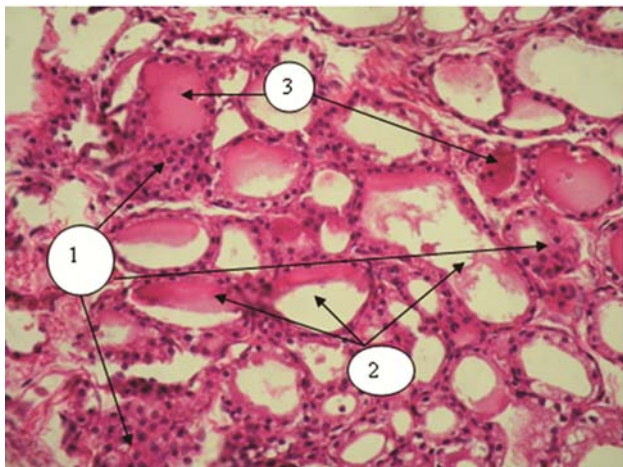


Рис. 5. Щитовидная железа половозрелой крысы, у которой воспроизводили хроническую гипертермию средней степени ($42,0-43,1^{\circ}\text{C}$) и вводили инозин, на 60 сутки периода реадaptации. 1-интерфолликулярные островки, 2-резорбирующийся коллоид, 3-концентрированный коллоид. Окраска: гематоксилин-эозин. Ув.: $\times 400$

диаметр фолликулов в эти же сроки равен $22,35 \pm 0,21$ мкм и $23,18 \pm 0,36$ мкм, что выше контрольных значений на 4,75% и 4,34%. Площадь фолликула изменилась в сторону увеличения на 3,01% и 2,96% по отношению к контролю и составляет $1313,55 \pm 8,2$ мкм² и $1489,99 \pm 7,33$ мкм². Площадь коллоида больше контрольных показателей на 7,52% и 6,73% и равна $629,51 \pm 13,04$ мкм² и $652,01 \pm 16,23$ мкм². Высота тиреоидного эпителия ниже контрольных показателей на 6,65% и 5,33%, при этом составляет $5,26 \pm 0,11$ мкм и $5,5 \pm 0,15$ мкм. Площадь тиреоидного эпителия на 1 сутки периода реадaptации ниже контроля на 0,81%, а на 7 день незначительно превышает контрольные пока-

затели (на 0,2%) и составляет $684,04 \pm 16,45$ мкм² и $837,98 \pm 22,13$ мкм². Количество тироцитов в фолликуле составляет $27,37 \pm 0,84$ и $28,45 \pm 0,41$, что выше контрольных показателей на 0,64% и 0,81%.

На 15 сутки реадaptации больший и меньший диаметры фолликулов равны $55,58 \pm 0,13$ мкм и $23,18 \pm 0,36$ мкм, что выше контроля на 2,71% и 3,37%. Площади фолликулов и коллоида превышают контрольные показатели на 2,16% и 6,16% и составляют $1667,65 \pm 12,8$ мкм² и $664,29 \pm 15,57$ мкм². Высота и площадь тиреоидного эпителия ниже контрольных показателей на 4,74% и 0,33% и равны $5,76 \pm 0,13$ мкм и $1003,36 \pm 8,04$ мкм².

Количество тироцитов равно $30,1 \pm 0,51$, что выше контроля на 1,2%.

На 30 и 60 сутки реадaptации больший диаметр фолликулов равен $59,47 \pm 0,2$ мкм и $62,33 \pm 0,13$ мкм, что выше контроля на 2,02% и 1,71%. Меньший диаметр в эти же сроки наблюдения составил $24,89 \pm 0,08$ мкм и $27,08 \pm 0,13$ мкм, что также больше контрольных показателей на 3,11% и 2,58%. Площадь фолликула выше контроля на 1,83% и 1,38% и равна $1985,4 \pm 3,11$ мкм² и $2223,81 \pm 19,45$ мкм². Площадь коллоида увеличилась по отношению к контролю на 5,3% и 2,11% и составляет $799,36 \pm 7,66$ мкм² и $837,65 \pm 20,33$ мкм². Высота тиреоидного эпителия в соответствующие периоды (30 и 60 сутки) ниже контрольных значений на 3,76% и 2,55% и равна $6,19 \pm 0,08$ мкм и $7,31 \pm 0,18$ мкм. Площадь тиреоидного эпителия на 30 сутки реадaptации на 0,39% меньше контроля, а на 60 сутки на 0,94 выше контрольных показателей и составляет $1186,05 \pm 5,11$ мкм² и $1373,25 \pm 10,63$ мкм². Количество тироцитов равно $31,15 \pm 0,59$ и $32,49 \pm 0,86$, что выше контроля на 1,26% и 1,43%.

У крыс репродуктивного возраста под влиянием хронической гипертермии средней степени с применением инозина фолликулярно-коллоидный индекс на 1, 7, 15, 30 и 60 сутки реадaptации равен 1,09, 1,28, 1,51, 1,48, 1,65, что ниже контрольных показателей на 7,63%, 6,57%, 6,21%, 5,73%, 1,2%. Индекс накопления коллоида составляет 3,35, 3,44, 3,44, 3,41, и 3,05, что выше контроля на 11,67%, 9,55%, 7,84%, 6,56%, 4,45%.

На 1, 7 и 15 сутки реадaptационного периода больший радиус ядра равен $2,09 \pm 0,07$ мкм, $2,43 \pm 0,08$ мкм, $2,85 \pm 0,08$ мкм, что меньше контрольных показателей на 6,55%, 5,38%, 4,47%. Меньший радиус ядра снижен на 6,85%, 5,2%, 4,35% и составляет $0,34 \pm 0,01$ мкм, $0,43 \pm 0,01$ мкм и $0,51 \pm 0,02$ мкм. Площадь ядер равна $10,55 \pm 0,28$ мкм², $11,23 \pm 0,4$ мкм², $12,36 \pm 0,49$ мкм². К 30 и 60 суткам реадaptации больший радиус ядер составил $2,97 \pm 0,07$ мкм, $3,09 \pm 0,04$ мкм, что ниже контроля на

4,4% и 3,98%. Меньший радиус ядер равен $0,57 \pm 0,03 \text{ мкм}$, $0,65 \pm 0,02 \text{ мкм}$, что ниже контрольных показателей на 3,12% и 2,27%. Площадь ядер в соответствующие вышеуказанные периоды меньше контрольных значений на 4,1% и 2,37% и составляет $13,14 \pm 0,4 \text{ мкм}^2$, $13,86 \pm 0,38 \text{ мкм}^2$.

Полученные морфометрические изменения, такие как увеличение диаметра и площади фолликулов, увеличение площади коллоида, снижение высоты и площади тиреоидного эпителия, увеличение количества тироцитов в фолликуле, повышение ИНК и снижение ФКИ, снижение радиуса и площади ядер свидетельствуют о снижении функции щитовидной железы [18, 19], развившейся при моделировании хронической гипертермии средней степени и применении инозина, по сравнению и контрольными животными, во все сроки наблюдения. Максимальное снижение приходится на начальные сроки наблюдения (1 и 7 сутки), а к 30 и 60 суткам реадaptации снижение незначительно,

что свидетельствует о восстановлении функциональной активности щитовидной железы [20, 21].

Выводы. В результате проведенных исследований установлено, что исследуемые морфометрические показатели половозрелых крыс развившихся под воздействием хронической гипертермии средней степени с сочетанным введением инозина на 1, 7 и 15 сутки свидетельствуют о незначительном снижении функциональной активности щитовидной железы в сравнении с интактными животными, к 30 и 60 суткам показатели свидетельствуют о восстановлении функции органа.

Перспективы дальнейших исследований. Следующим этапом исследований будет определение уровня трийодтиронина и тироксина в плазме крови подопытных и контрольных животных методом твердофазного иммуноферментного анализа, являющегося одним из самых надёжных и удобных скрининговых тестов для выявления нарушений функционирования щитовидной железы.

References

1. Bybyk OYu, Ovcharenko VV. Nova model klimatychnoi kamery z telesposterezhenyamy ta teleupravlinnyamy [A new model of climatic chamber is with a telesupervision and telecontrol]. *Reyestr haluzevykh novovveden*. 2008; 126-7. [Ukrainian]
2. Rybolovlev YuS, Rybolovlev RS. Dozirovanie veshchestv dlya mlekopitayushchikh po konstante biologicheskoy aktivnosti [Dosage of substances for mammals on the constant of biological activity]. *Dokl AN SSSR*. 1979; 247(6): 1513-6. [Russian]
3. Ovcharenko VV, Mavrych VV. Komp'yuterna prohrama dlya morfometrychnykh doslidzhen «Master of Morphology» [The computer program is for morphometric researches of "Master of Morphology"]. *Svidotstvo pro reyestratsiyu avtor prava na vynakhid № 9604*, data reyestratsiyi 19.03.2004. [Ukrainian]
4. Kashirina NK. Metodika identifikatsii i vydeleniya organov endokrinnoy sekretsii u mishey [Methodology of authentication and selection of organs to the endocrine secretion for mice]. *Byulleten eksperim biologii i meditsyny*. 1987; 103, №5: 630-1. [Russian] <https://doi.org/10.1007/BF00841849>
5. Obshchie eticheskie printsipy eksperimentov na zhivotnykh [General ethic principles of experiments on animals]. *Materialy I Natsionalnogo kongressa po bioetike*. K: NANU; 2001. 16. [Russian]
6. Khmelniyskiy OK, Tretyakova MS. Shchitovidnaya zheleza kak obekt morfometrycheskogo issledovaniya [Thyroid as object of morphometric research]. *Arkhiv patologii*. 1998; 4: 47-9. [Russian]
7. Tsuji B, Hayashi K, Kondo N, Nishiyasu T. Characteristics of hyperthermia-induced hyperventilation in humans. *Temperature*. 2016; 3(1): 146–60. PMID: 27227102. PMCID: PMC4879782. DOI: 10.1080/23328940.2016.1143760
8. Walter EJ, Carraretto M. The neurological and cognitive consequences of hyperthermia. *Critical Care*. 2016; 20(1): 1-8. PMID: 27411704. PMCID: PMC4944502. DOI: 10.1186/s13054-016-1376-4
9. European Convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purpose: Council of Europe 18.03.1986. Strasbourg 1986; 52.
10. Sun G, Qian S, Jiang Q, Liu K, Li B, Li M, et al. Hyperthermia-induced disruption of functional connectivity in the human brain network. *PLoS One*. 2013; 8(4): e61157. PMID: 23593416. PMCID: PMC3620175. DOI: 10.1371/journal.pone.0061157
11. Lucas R, Ainslie P, Fan J, Wilson LC, Thomas KN, Cotter JD.. Skin cooling aids cerebrovascular function more effectively under severe than moderate heat stress. *Eur J Appl Physiol*. 2010; 109(1): 101–85. PMID: 19946700. DOI: 10.1007/s00421-009-1298-9
12. Poirier M, Gagnon B, Friesen BJ, Hardcastle SG, Kenny GP. Whole-body heat exchange during heat acclimation and its decay. *Med Sci Sports Exerc*. 2015; 47(2): 390–400. PMID: 24870585. DOI: 10.1249/MSS.0000000000000401
13. Smallridge RC. Metabolic, Physiologic, and Clinical Indexes of Thyroid Function. Section B. Miscellaneous Tests: Werner and Ingbar's The Thyroid, Seventh Edition. Philadelphia; Lippincott-Raven Publishers: 1996. 397-4 p.
14. Duntas LH, Brenta G. The effect of thyroid disorders on lipid levels and metabolism. *Med Clin North Am*. 2012; 96(2): 269–81. PMID: 22443975. DOI: 10.1016/j.mcna.2012.01.012

15. Bahn RS, Burch HB, Cooper DS, Garber JR, Greenlee MC, Klein I, et al. Hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis: management guidelines of the American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists. *Endocr Pract.* 2011; 17(3): 456–520. PMID: 21700562. <https://doi.org/10.4158/EP.17.3.456>
16. Shaffer SM, Joshi RP, Chambers BS, Sterken D, Biaesch AG, Gabrieli DJ, et al. Multiplexed detection of viral infections using rapid in situ RNA analysis on a chip. *Lab Chip.* 2015; 15(15): 3170–82. PMID: 26113495. PMCID: PMC4670042. DOI: 10.1039/c5lc00459D
17. Slotkin W, Nishikura K. Adenosine-to-inosine RNA editing and human disease. *Genome Med.* 2013; 5(11): 105. PMID: 24289319. PMCID:PMC3979043. DOI:10.1186/gm508
18. Nonaka I, Takusari N, Higuchi K, Enishi O, Kurihara M. Effects of a hot and humid environment on the performance of Holstein heifers. *Jpn Agric Res Q.* 2012; 46: 221–6. DOI: 10.6090/jarq.46.221
19. Gerard AC, Denef JF, Colin IM, van den Hove MF. Evidence for processing of compact insoluble thyroglobulin globules in relation with follicular cell functional activity in the human and the mouse thyroid. *Eur J Endocrinol.* 2004; 150(1): 73–80. PMID: 14713282. <https://doi.org/10.1530/eje.0.1500073>
20. Bocian-Sobkowska J, Wozniak W, Malendowicz LK. Morphometric studies on the development of the human thyroid gland. II. The late fetal life. *Histol Histopathol.* 1997 Jan; 12(1): 79–84. PMID: 9046046
21. Moskalenko R, Romanyuk A, Logvin A. Intrafollicular pressure of colloid thyroid gland determinate the type of folliculogenesis. *Georgian Med News.* 2012; (205): 67–73. PMID: 22665734

УДК 616.441–092.9-001.16–085.272-091.8

МОРФОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ СТАТЕВОЗРІЛИХ ЩУРІВ ПРИ ВІДТВОРЕННІ ХРОНІЧНОЇ ГІПЕРТЕРМІЇ СЕРЕДНЬОГО СТУПЕНЯ І ВВЕДЕННІ ІНОЗИТУ

Рикова Ю. О., Шупер В. О., Шупер С. В., Полякова Г. І., Карп'як Т. Ф.

Резюме. Негативний вплив високих температур супроводжує людину в процесі трудової діяльності. Перегрівання викликає тривалі структурно-функціональні зміни в організмі, які сприяють розвитку деструктивних процесів. На цьому тлі не проводилося вивчення відповідної реакції зміненої щитоподібної залози на використання медикаментозних засобів анаболічного ряду які відновлюють можливі зміни внутрішньоорганного обміну, зокрема інозину.

Метою дослідження було визначення морфометричних характеристик щитоподібної залози після тривалого перегрівання з поєднанням застосування інозину.

Дослідження проведено на 60 статевозрілих щурах-самцях з вихідною масою 180–230 г. (у віці 10–12 тижнів). Екзогенна гіпертермія створювалася за допомогою термічної камери. І групу склали контрольні щури, які перебували в термокамері протягом 5 годин при температурі 21 °С щодня протягом 60 діб, II групу – тварини, у яких відтворювали хронічну гіпертермію середньої тяжкості (42,0–43,1 °С) з поєднанням введенням інозину. Гіпертермію моделювали з 8 години ранку до 13.00 (по 5 годин щодня) протягом 60 днів.

Інозин вводили внутрішньошлунково (через шлунковий зонд) 1 раз на добу за 1 годину до поміщення щурів в камеру протягом 60 діб.

Після закінчення моделювання шестидесятидільної гіпертермії на 1, 7, 15, 30 і 60 добу реадаптації, тварин виводили з експерименту декапітацією під ефірним наркозом.

Встановлено, що морфометричні зміни, такі як збільшення діаметра і площі фолікулів, збільшення площі колоїду, зниження висоти і площі тироїдного епітелію, збільшення кількості тироцитів в фолікулі, підвищення ІНК і зниження ФКІ, зниження радіуса і площі ядер свідчать про зниження функції щитоподібної залози, що розвинулася при моделюванні хронічної гіпертермії середнього ступеня і застосуванні інозиту, в порівнянні з інтактними тваринами в усі терміни спостереження. Максимальне зниження доводиться на початковий термін спостереження (1 і 7 добу), а до 30 і 60 діб реадаптації зниження незначне.

Ключові слова: щитоподібна залоза, морфометричні показники, хронічна гіпертермія, інозин, щури.

UDC 616.441–092.9-001.16–085.272-091.8

Morphological Characteristics of the Thyroid Gland of Adult Rats with the Reproduction of Moderate Chronic Hyperthermia and the Administration of Inosine

Rykova Yu. A., Shuper V. A., Shuper S. V., Polyakova A. I., Karpyak T. F.

Abstract. The negative impact of high temperature accompanies the person in the process of work. Overheating causes long-term structural and functional changes in the body, which contribute to the development of destructive processes. On this background, there were no studies of the response of the altered thyroid gland to the use of anabolic medicamentous agents restoring possible changes in the intraorganic metabolism and in particular inosine.

The purpose of the study was to determine the morphometric characteristics of the thyroid gland under the influence of prolonged overheating with the combined use of inosine.

Material and methods. The study was conducted on 60 linear laboratory adult white Wistar male rats with an initial mass of 180–230 g (10–12 weeks old). Exogenous hyperthermia was created using a thermal chamber. Group I consisted of control rats that were kept in a heat chamber for 5 hours at 21 °C daily for 60 days, group II included animals exposed to chronic moderate hyperthermia (42.0–43.1 °C) with inosine combined. Hyperthermia was modeled from 8 am to 1 pm (5 hours daily) for 60 days. Pharmacological correction of changes resulting from exposure to elevated ambient temperature to extreme was carried out using a synthetic drug of the metabolic type of the action of purine nucleoside - inosine (0.2g coated tablets) produced by Borschagovsky Chemical Pharmaceutical Plant.

Results and discussion. Inosine was administered intragastrically (through a stomach tube) 1 time per day 1 hour before the rats were placed in the chamber for 60 days. After 60-day hyperthermia sessions on days 1, 7, 15, 30 and 60, the rehabilitation of animals was removed from the experiment by decapitation under ether anesthesia. Thus, the studied morphometric parameters of adult rats such as: an increase in the diameter and area of the follicles, an increase in the area of the colloid. Decrease in height and area of thyroid epithelium, increase in the number of thyrocytes in the follicle. An increase in the INK and a decrease in the FKI, a decrease in the radius and area of the nuclei indicate a decrease in the function of the thyroid gland developed under the influence of moderate chronic hyperthermia with the use of inosine in comparison with these indicators in intact animals during all periods of observation. The maximum decrease falls on the initial periods of observation (1 and 7 days), and by 30 and 60 days of rehabilitation, the decrease is insignificant.

Conclusions. Thus, the morphometric indices of sexually mature rats developed under the influence of chronic middle-hyperthermia combined with the introduction of inosine on 1, 7, and 15 days indicate a slight decrease in the functional activity of the thyroid gland compared with intact animals, indicating that the function is restored to 30 and 60 days body.

Keywords: thyroid gland, morphometric parameters, chronic hyperthermia, inosine, rats.

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

Стаття надійшла 25.02.2019 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs04.04.058

УДК 615.33:[579.841.11+579.842.11]:579.262

Скляр Н. І.¹, Саркіс-Іванова В. В.¹, Перетятко О. Г.¹,
Ягнюк Ю. А.¹, Мані Ханс²

АНТИБІОТИКОЧУТЛИВІСТЬ ШТАМІВ *PSEUDOMONAS AERUGINOSA* ТА *ESCHERICHIA COLI* У ПЛАНКТОННІЙ ФОРМІ ТА У СТАНІ БІОПЛІВКИ

¹ДУ «Інститут мікробіології та імунології ім. І. І. Мечникова
Національної академії медичних наук України», Харків, Україна

² Міжнародна клініка НВО «Україна-Замбія» та ДУ «Інститут отоларингології
ім. проф. О. С. Коломійченка Національної академії медичних наук України»,
Київ, Україна

sklyarimi@ukr.net

Сучасна стратегія антибактеріального лікування ґрунтується на попередньому встановленні чутливості етіологічного чинника до хіміотерапевтичних препаратів. Найпоширеніші нині методи дослідження визначають антибіотикочутливість мікроорганізмів у планктонній формі. Але бактерії у природних умовах існують у формі високоорганізованих спільнот – біоплівки, що гарантує оптимальні умови для вивільнення патогенного та колонізаційного потенціалу мікроорганізму, сприяє збереженню метаболічно неактивної частини популяції та визначає низький рівень чутливості до впливу більшості антибіотиків. Метою дослідження було порівняльне визначення чутливості циркулюючих штамів *Pseudomonas aeruginosa* та *Escherichia coli*, що перебували у різних формах існування – планктонна форма, стан формування біоплівки та стан сформованої зрілої біоплівки, до представників β-лактамів та фторхінолонів. Тест-штами *Pseudomonas aeruginosa* та *Escherichia coli* були вилучені з клінічного матеріалу від хворих з підтвердженою етіологічною роллю вказаних бактерій та характеризувалися чутливістю до взятих у дослідження антибіотиків.

Встановлено, що мінімальна інгібуюча концентрація антибіотиків щодо бактерій у стані формування біоплівки підвищувалась у 8-32 рази у порівнянні з такою, визначеною для планктонних форм тест-штамів. Ефективно вплинути на сформовані біоплівки грамнегативних бактерій не вдалося при підвищенні концентрацій препаратів у 128-2000 рази. Циркулюючі тест-штами у стані біоплівки виживали за впливу 256 мкг/мл ципрофлоксацину та 512 мкг/мл цефтріаксону або меропенему. Ознаки руйнування сформованих біоплівок синьогнійних паличок визначено за концентрацій антибіотиків, що перевищували терапевтично прийнятні. У випадку кишкових паличок перевищення граничних зна-

чень встановлено для ципрофлоксацину. Результати дослідження свідчать, що традиційна антибактеріальна терапія не завжди спроможна досягати мети, навіть у випадку підтвердженої чутливості етіологічного бактеріального чинника до протимікробних препаратів. Особливо це стосується хронічних затяжних інфекцій, де імовірність формування мікроорганізмами біоплівок надзвичайно висока.

Ключові слова: *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, антибіотикочутливість, біоплівкоутворення, планктонна форма.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота є фрагментом планової науково-дослідної роботи «Дослідження закономірностей еволюції антибіотикорезистентності у найпоширеніших різновидів збудників гнійно-запальних інфекцій», № державної реєстрації 011-8U004052.

Вступ. Бактерії у природних умовах існують у формі пов'язаних з поверхнею високоорганізованих, рухливих спільнот – біоплівок, що весь час змінюються та мають у своєму складі активно функціонуючі клітини та форми у стані спокою, які вбудовані в екзополімерний матрикс. Для більшості клінічно значущих штамів бактерій ця форма існування гарантує оптимальні умови для вивільнення патогенного та колонізаційного потенціалу, сприяє збереженню метаболічно неактивної частини популяції, що має дуже низький рівень чутливості до впливу більшості антибіотиків [6]. Процес утворення біоплівок є підґрунтям багатьох затяжних і хронічних бактеріальних інфекцій, адже відбувається знищення імунних ефекторних механізмів господаря, що дозволяє патогенам виживати у несприятливих середовищах, розмножуватись і колонізувати нові ніші. Нещодавно навіть введено новий термін для означення захворювань, пов'язаних

з біоплівками – «biofilm-related disease» [3]. Як правило, має високу здатність до утворення біоплівок нозокоміальна мікрофлора, що відіграє провідну роль у патогенезі післяопераційних інфекційних ускладнень та будь-яких інфекцій, пов'язаних з наданням медичної допомоги [7].

Сучасна стратегія антибактеріального лікування ґрунтується на попередньому встановленні чутливості етіологічного чинника до хіміотерапевтичних препаратів. Найпоширеніші нині методи дослідження – диско-дифузійний метод, визначення мінімальних інгібуючих концентрацій (MIK), Е-тести, тощо – мають на увазі визначення антибіотикочутливості мікроорганізмів, що перебувають у планктонній формі [5, 10]. Накопичений масив даних літератури свідчить про значну відмінність значень MIK протимікробних засобів, визначених для бактерій у різних формах існування, що нівелює корисність отриманого клініцистами результату дослідження [1, 2, 9, 12].

Мета дослідження: порівняльне визначення чутливості до представників β -лактамів та фторхінолонів циркулюючих штамів *Pseudomonas aeruginosa* та *Escherichia coli* у різних формах існування – планктонна форма, стан формування біоплівки та стан сформованої зрілої біоплівки.

Матеріал и методи дослідження. Як тест-штами було використано по 3 циркулюючих штами *Pseudomonas aeruginosa* та *Escherichia coli*, вилучених з клінічного матеріалу від хворих, госпіталізованих з вперше встановленим діагнозом та підтвердженою етіологічною роллю вказаних бактерій. Критерієм відбору тест-штамів була попередньо встановлена диско-дифузійним методом чутливість до взятих у дослідження антибіотиків – цефтріаксону, меропенему, цiproфлосацину та наявність у бактерій середнього ступеню біоплівкоутворюючої активності.

Приготування суспензій мікроорганізмів із визначеною концентрацією мікробних клітин проводили з використанням електронного приладу Densi-La-Meter (PLIVA-Lachema a.s., Чехія) за шкалою McFarland згідно з інструкцією до приладу та Інформаційним листом «Стандартизація приготування мікробних суспензій» [13].

Попереднє визначення чутливості тест-штамів до протимікробних препаратів проводили диско-дифузійним методом Bauer-Kirby на середовищі Хінтон-Мюллера з використанням готових комерційних дисків. Визначення мінімальних інгібуючих концентрацій (MIK) антибіотиків проводили методом серійних розведень у рідкому поживному середовищі відповідно до нормативних документів [5, 10].

Дослідження здатності до формування біоплівок мікроорганізмами проводили планшетним ме-

тодом згідно з методикою O'Toole G., 1999 [11]. Як рідке поживне середовище використовували трипказо-соевий бульйон, виробництва bioMerieux, Франція. Для візуалізації біоплівок використовували 0,1% спиртовий розчин барвнику кристал віолету. Оптичну щільність вмісту лунок вимірювали на фотометрі StatFax 303 Plus при довжині хвилі 630 нм. Результати фіксували в одиницях оптичної щільності (OD_{630}).

Ефект впливу препарату на біоплівки, що формувались, оцінювали за індексом інгібування біоплівок, який розраховували за формулою: $[(OD_{630} \text{ позитивного контролю} - OD_{630} \text{ дослідне}) / OD_{630} \text{ позитивного контролю}] \times 100\%$. Позитивним ефектом (пригнічення біоплівкоутворення за впливу препарату) вважалось зниження значення OD_{630} в досліді щодо OD_{630} позитивного контролю, більш ніж на 25% [14]. Найменша концентрація антибіотику, що пригнічувала біоплівкоутворення тест-штаму на 100% у лунках планшету, вважалось його MIK щодо бактерій у стані формування біоплівки.

Визначення біоплівкоутворюючої здатності препаратів проводили шляхом внесення антибіотиків у відповідній концентрації у дослідні лунки планшету зі сформованими біоплівками, з яких попередньо видаляли планктонну форму бактерій. У контрольні лунки вносили відповідну кількість стерильної дистильованої води. Інкубували протягом 24 годин при 37 °C. Після чого вміст лунок промивали, фарбували і екстрагували барвник. Оптичну щільність вмісту лунок вимірювали на фотометрі StatFax 303 Plus при довжині хвилі 630 нм. Виходячи з показників оптичної щільності контрольних і дослідних зразків робили висновок про руйнування біоплівок та MIK щодо бактерій у стані сформованої зрілої біоплівки.

Досліди проводили в трьох повторях. Одержані результати статистично обробляли загальноприйнятими методами непараметричної статистики за допомогою пакету програм «Statistica v. 8.0». Описова статистика представлена у вигляді медіани (Me) та інтерквартильного розмаху (% 25 – % 75). Відмінності вважались достовірними при $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення. Результати визначення MIK антибіотиків щодо тест-штамів у планктонній формі загально-прийнятим методом представлені у **таблиці 1**.

Інтерпретація отриманих значень MIK препаратів щодо віднесення тест-штамів до однієї з категорій чутливості підтвердила результати, отримані диско-дифузійним методом – усі протестовані культури виявились чутливими до протимікробних засобів.

Наступним етапом дослідження було визначення чутливості тест-штамів до антибіотиків у стані

Таблиця 1 – Значення МІК представників β -лактамів та ципрофлоксацину щодо тест-штамів у планктонній формі

Препарат	Значення МІК щодо тест-штамів, мкг/мл	
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (n=3)	<i>Escherichia coli</i> (n=3)
Цефтріаксон	4,0 [2,0; 4,0]	0,25 [0,12; 0,25]
Меропенем	2,0 [1,0; 4,0]	0,06 [0,01; 0,06]
Ципрофлоксацин	0,25 [0,12; 0,5]	0,12 [0,12; 0,25]

формування біоплівки. Відібрані за середнім ступенем біоплівкоутворюючої активності тест-штами мали такі показники оптичної щільності: *Pseudomonas aeruginosa* – 0,226 [0,174; 0,283] OD₆₃₀ та *Escherichia coli* 0,189 [0,143; 0,205] OD₆₃₀.

Результати визначення МІК антибіотиків щодо тест-штамів у стані формування біоплівки представлені у **таблиці 2**.

Таблиця 2 – Значення МІК представників β -лактамів та ципрофлоксацину щодо тест-штамів у стані формування біоплівки

Препарат	Значення МІК щодо тест-штамів, мкг/мл	
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (n=3)	<i>Escherichia coli</i> (n=3)
Цефтріаксон	32,0 [16,0; 32,0]	4,0 [2,0; 4,0]
Меропенем	32,0 [16,0; 32,0]	2,0 [0,5; 4,0]
Ципрофлоксацин	1,0 [1,0; 2,0]	1,0 [1,0; 4,0]

Результати дослідження свідчать, що МІК антибіотиків щодо тест-штамів, який знаходились в процесі формування біоплівки, достовірно підвищувались у порівнянні з МІК, визначених для планктонних форм бактерій. Так, для 100% інгібування росту тест-штамів синьогнійної палички знадобилась у 8 разів більша концентрація цефтріаксону або ципрофлоксацину та у 16 разів більша концентрація меропенему ($p < 0,05$). МІК антибіотиків щодо тест-штамів кишкових паличок підвищувались у 8 разів для цефтріаксону або ципрофлоксацину та у 32 рази для меропенему ($p < 0,05$).

Інтерпретація отриманих значень МІК антибіотиків щодо віднесення тест-штамів до однієї з категорій чутливості показала, що всі штами кишкової палички у стані формування біоплівки залишились чутливими до представників β -лактамів, але до

ципрофлоксацину один штам проявив стійкість. Штами *Pseudomonas aeruginosa* частково зберегли чутливість до ципрофлоксацину та проявили помірну стійкість до цефтріаксону. МІК 32,0 мкг/мл є показником стійкості бактерій до меропенему.

Наступний етап досліджень передбачав вивчення чутливості до протимікробних препаратів циркулюючих штамів *Pseudomonas aeruginosa* та *Escherichia coli* у стані сформованої зрілої біоплівки. Технічно максимально можливими концентраціями антибіотиків у дослідженні були 256 мкг/мл для ципрофлоксацину та 512 мкг/мл для представників β -лактамів. Констатовано, що у жодному випадку не вдалося на 100 % інгібувати ріст тест-штамів у стані сформованої біоплівки. Концентрація цефтріаксону, меропенему та ципрофлоксацину при цьому перевищувала МІК щодо синьогнійної палички у планктонній формі у 128, 256 та 1024 рази відповідно ($p < 0,00...$). Для штамів кишкової палички вказані показники перевищували 2000 разів.

Ознаки руйнування біоплівки – зниження значення OD₆₃₀ в досліді щодо OD₆₃₀ позитивного контролю, більш ніж на 25% – визначено за наступних концентрацій протимікробних препаратів (**табл. 3**). Слід зазначити, що вищеозначені концентрації антибіотиків перевищували значення, що є терапевтично прийнятними для лікування інфекцій, викликаних синьогнійною паличкою. У випадку кишкової палички вище допустимих виявились значення концентрації ципрофлоксацину.

Таблиця 3 – Значення мінімальних концентрацій (МІ) представників β -лактамів та ципрофлоксацину, за яких встановлено часткове руйнування сформованих біоплівок тест-штамів

Препарат	Значення МІ щодо тест-штамів, мкг/мл	
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (n=3)	<i>Escherichia coli</i> (n=3)
Цефтріаксон	128,0 [64,0; 128,0]	32,0 [16,0; 32,0]
Меропенем	64,0 [64,0; 128,0]	8,0 [2,0; 8,0]
Ципрофлоксацин	64,0 [32,0; 128,0]	16,0 [8,0; 32,0]

Висока толерантність мікроорганізмів у стані біоплівки до протимікробних препаратів частково пояснюється наявністю особливих мікробних клітин – персистерів. Це особлива форма бактерій, що знаходяться у стані анабіозу та мають заблоковані метаболічні процеси. Інтактність цих клітин робить їх нечутливими до дії антибіотиків. За даними деяких авторів їх кількість варіює від 1 до 5%

від всієї популяції. Їх основне призначення, імовірно, депонування та збереження генетичного матеріалу для подальшого відновлення росту бактерій [8].

У дослідженні Дьомкіної О. В. та співавторів щодо впливу факторів вродженого імунітету на біоплівки кишкової та синьогнійної паличок визначено антибіотикотолерантність їх клітин-персистерів, що виживали за впливу 100 мкг/мл ципрофлоксацину та ампіциліну [4]. У нашому дослідженні циркулюючі тест-штами у стані біоплівки виживали за впливу 256 мкг/мл ципрофлоксацину та 512 мкг/мл цефтріаксону або меропенему.

Висновки та перспективи подальших досліджень. Отримані результати свідчать, що тради-

ційна антибактеріальна терапія не завжди спроможна досягати мети, навіть у випадку підтвердженої чутливості етіологічного бактеріального чинника до протимікробних препаратів. Особливо це стосується хронічних затяжних інфекцій, де імовірність формування мікроорганізмами біоплівок надзвичайно висока. У цих випадках зменшення ризиків неадекватної терапії можливо шляхом призначення максимальних терапевтичних доз та термінів прийому антибіотиків. Пошук фармацевтичних засобів, що окрім протимікробних властивостей володіють біоплівокоруйнучими властивостями, є нині актуальною проблемою, що потребує нагального вирішення.

References

1. Brady AJ, Laverty G, Gilpin DF, Kearney P, Tunney M. Antibiotic susceptibility of planktonic- and biofilm-grown staphylococci isolated from implant-associated infections: should MBEC and nature of biofilm formation replace MIC? *Journal of Medical Microbiolog.* 2017 Apr; 66(4): 461-9. PMID: 28463662. DOI: 10.1099/jmm.0.000466
2. Chebotar IV, Mayansky AN, Konchakova ED, Lazareva AV, Chistyakova VP. Antimicrobial Resistance of Bacteria in Biofilms. *Clinical Microbiology Antimicrobial Chemotherapy.* 2012; 14(1): 51-7.
3. Del Pozo JL. Biofilm-related disease. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2018 Jan; 16(1): 51-65. PMID: 29235402. DOI: 10.1080/14787210.2018.1417036
4. Demkina EV, Loiko NG, Mulyukin AL, Nikolaev YA, El'-Registan GI, Smirnova TA, et al. Effect of inherent immunity factors on development of antibiotic tolerance and survival of bacterial populations under antibiotic attack *Microbiology. Mikrobiologiya.* 2015; 84 (6): 764-74. doi: 10.1134/S0026261715060028
5. Expert policy of the European Committee for the determination of antimicrobial susceptibility (EUCAST). Version 2.0, 2011. Available from: http://www.eucast.org/expert_rules/
6. Flemming HC, Wingender J, Szewzyk U, Steinberg P, Scott A, Kjelleberg S, et al. Biofilms: an emergent form of bacterial life. *Nature Reviews Microbiology.* 2016; 14(9): 563-75. PMID: 27510863. DOI: 10.1038/nrmicro.2016.94
7. Gabrielyan NI, Gorskaya EM, Romanova NI, Tsurulnikova OM. Nosocomial infection and microbial biofilms in surgery. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs.* 2012; 14(3): 83-91.
8. Habydova AE, Halynkyn VA. Osnovnye nachala vozniknoveniya rezystentnosti v biosferi. *Mizhnarodnyy zhurnal prykladnykh i fundamental nykh doslidzhen.* 2017; 3(1): 92-102. [Russian]
9. Marievsky VF, Bubalo VO, Krolevetskaya NM. On the issue of sensitivity: the resistance of salmonella biofilms to the action of disinfectants. *Zaporizhzhya Medical Journal.* 2013; 5: 80-3.
10. Order of the Ministry of Health of Ukraine №167 of 2007/04/05. On approval of guidelines «Determination of the sensitivity of microorganisms to antibacterial drugs». [Ukrainian]
11. O'Toole GA, Pratt GL, Watnick AP, Newman DK, Weaver VB, Kolter R. Genetic approaches to study of biofilms. *Methods in Enzymology.* 1999; 310: 91-109. PMID: 10547784. doi: 10.1016/S0076-6879(99)10008-9
12. Rybak NA, Sokolova TN, Tsyrukunov VM, Ostrovskaya OB. Sensitivity / resistance of microorganisms isolated from biofilms to antibacterial agents in chronic tonsillitis. *Clinical Infectology and Parasitology.* 2016; 2: 171-82.
13. Standartizatsiya prigotovleniya mikrobnikh suspenziy: Informatsionnoye pis'mo o novovvedeniyakh v sisteme zdoravookhraneniya №163-2006. K: Ukrmedpatentinform; 2006. 10 p. (Normativnyy dokument. MZ Ukrainy; Ukrmedpatentinform. Informatsionnyy list). [Ukrainian]
14. Stepanovic S, Vukovic D, Hola V, Di Bonaventura G, Djukic S, Irkovic IC, et al. Quantification of biofilm in microtiter plates: overview of testing conditions and practical recommendations for assessment of biofilm production by staphylococci. *APMIS.* 2007; 115: 891-9. PMID: 17696944. DOI: 10.1111/j.1600-0463.2007.apm_630.x

УДК 615.33:[579.841.11+579.842.11]:579.262

АНТИБИОТИКОЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ ШТАММОВ PSEUDOMONAS AERUGINOSA И ESCHERICHIA COLI В ПЛАНКТОННОЙ ФОРМЕ И В СОСТОЯНИИ БИОПЛЕНКИ

Скляр Н. И., Саркис-Иванова В. В., Перетятко Е. Г.,
Ягнюк Ю. А., Мани Ханс

Резюме. Современная стратегия антибактериального лечения базируется на предварительном определении чувствительности этиологического агента к химиотерапевтическим препаратам. Наиболее

распространенные сейчас методы исследования определяют антибиотикочувствительность микроорганизмов в планктонной форме. Но бактерии в природных условиях существуют в форме высокоорганизованных сообществ – биопленок, что гарантирует оптимальные условия для освобождения патогенного и колонизационного потенциала микроорганизма, способствует сохранению метаболически неактивной части популяции и определяет низкий уровень чувствительности к влиянию большинства антибиотиков. Целью исследования было сравнительное изучение чувствительности циркулирующих штаммов *Pseudomonas aeruginosa* и *Escherichia coli*, которые находились в разных формах существования – планктонная форма, состояние формирования биопленки и состояние сформированной зрелой биопленки, к представителям β -лактамов и фторхинолонов. Тест-штаммы *Pseudomonas aeruginosa* и *Escherichia coli* были выделены из клинического материала от больных с подтвержденной этиологической ролью указанных бактерий и характеризовались чувствительностью к взятым в исследование антибиотикам.

Установлено, что минимальная ингибирующая концентрация антибиотиков в отношении бактерий в состоянии формирования биопленки повышалась в 8-32 раза по сравнению с таковой, определенной для планктонных форм тест-штаммов. Эффективно повлиять на сформированные биопленки грамотрицательных бактерий не удалось при повышении концентрации в 128-2000 раз. Циркулирующие тест-штаммы в состоянии биопленки выживали под влиянием 256 мкг/мл ципрофлоксацина и 512 мкг/мл цефтриаксона или меропенема. Признаки разрушения сформировавшихся биопленок синегнойных палочек определены при концентрации антибиотиков, превышающих терапевтически приемлемые. В случае кишечных палочек превышение предельных значений установлено для ципрофлоксацина. Результаты исследования свидетельствуют, что традиционная антибактериальная терапия не всегда в состоянии достичь цели даже в случае подтвержденной чувствительности этиологического бактериального агента к противомикробным препаратам. Особливо это касается хронических затяжных инфекций, где вероятность формирования микроорганизмами биопленок чрезвычайно высока.

Ключевые слова: *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, антибиотикочувствительность, биопленкообразование, планктонная форма.

UDC 615.33:[579.841.11+579.842.11]:579.262

Antibiotic Susceptibility of *Pseudomonas Aeruginosa* and *Escherichia Coli* Strains in Planktonic Form and in Biological Film State

Sklyar N., Sarkis-Ivanova V., Peretyatko E., Yagnuk Yu., Manee Hans

Abstract. For most clinically significant strains of bacteria, the biofilm form of life is the most common which guarantees optimal conditions for the release of pathogenic and colonization potential. Moreover, it contributes to the preservation of a metabolically inactive part of the population with a very low sensitivity to the effects of most antibiotics. The current strategy of antibacterial treatment is based on preliminary determination of the sensitivity of the etiological factor to chemotherapeutic agents. The most widespread methods of research nowadays are the definition of antibiotic susceptibility of microorganisms in planktonic form.

The purpose of the study was to compare the susceptibility to representatives of β -lactam antibiotics and fluoroquinolones of circulating *Pseudomonas aeruginosa* and *Escherichia coli* strains in different forms of existence, such as planktonic form, the state of biofilm formation and the state of formed mature biofilm.

Material and methods. The study involved 3 circulating strains of both *Pseudomonas aeruginosa* and *Escherichia coli* as test strains isolated from the clinical material from patients hospitalized with firstly diagnosed and confirmed etiological role of these bacteria. Susceptibility to β -lactam antibiotics and fluoroquinolones primarily established by the disc diffusion method was the criterion for test strain selection.

Results and discussion. The results of the comparative determination of susceptibility of circulating *Pseudomonas aeruginosa* and *Escherichia coli* strains in various forms of existence such as: planktonic form, state of biofilm formation and state of formed mature biofilm, to representatives of β -lactam antibiotics and fluoroquinolones are presented. It has been established that the "minimum inhibitory concentration" of antibiotics in relation to bacteria in the state of biofilm formation was increased by 8-16 times in comparison with the minimum inhibitory concentration determined for planktonic forms of test strains. Thus, 100% inhibition of the growth of the test strains of *Pseudomonas aeruginosa* required 8 times greater concentration of ceftriaxone or ciprofloxacin and 16 times greater concentration of meropenem ($p < 0.05$). Minimum inhibitory concentration of antibiotics for test strains of *Escherichia coli* was elevated 8 times for ceftriaxone or ciprofloxacin and 32 times for meropenem ($p < 0.05$). In no case was it possible to provide 100% inhibition of growth of test strains in the state of the

formed biofilm after the effect of 256 µg / ml ciprofloxacin and 512 µg / ml ceftriaxone or meropenem. Concentration of ceftriaxone, meropenem or ciprofloxacin in this case exceeded the MIC for *Pseudomonas aeruginosa* in planktonic form by 128, 256 and 1024 times, respectively ($p < 0.00$). For the strains of the *Echerichia coli* these indices exceeded 2000 times.

Conclusions. Signs of destruction of the formed biofilms of *Pseudomonas aeruginosa* were determined by the concentration of antibiotics that exceeded the therapeutically acceptable levels. In the case of *Echerichia coli*, excess of the limit values was established for ciprofloxacin.

Keywords: *Pseudomonas aeruginosa*, *Echerichia coli*, antibiotic susceptibility, biofilm formation, planktonic form.

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

Стаття надійшла 20.03.2019 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs04.04.064

УДК 616.36-003.826:616.12-008.331.1-056.257

Бабак О. Я., Башкирова А. Д.

ПАРАМЕТРЫ УГЛЕВОДНОГО МЕТАБОЛИЗМА И ВЫРАЖЕННОСТЬ СТЕАТОЗА ПЕЧЕНИ У ПАЦИЕНТОВ С НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПЕЧЕНИ НА ФОНЕ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЛИПИДНОГО ПРОФИЛЯ

Харьковский национальный медицинский университет, Украина

myrencija@gmail.com

Целью исследования стало изучение концентрации эндотелиальной липазы крови, как ведущего регулятора концентрации липопротеинов высокой плотности, в группах, распределенных по уровню липопротеинов высокой плотности, необходимых для понимания патогенетических соотношений у больных с неалкогольной жировой болезнью печени и гипертонической болезнью.

Было обследовано 50 больных с неалкогольной жировой болезнью печени на фоне гипертонической болезни. Пациенты были распределены на группы с учетом показателей уровней липопротеинов высокой плотности. Все пациенты прошли общеклинические исследования, а также определение концентрации в сыворотке крови эндотелиальной липазы и определение степени стеатоза с помощью NAFLD liver fat score.

Анализ липидного профиля демонстрировал достоверное ($p < 0,05$) отличие между всеми группами по уровню липопротеинов высокой плотности. Концентрация общего холестерина не отличалась в группах. При этом достоверно ($p < 0,05$) ниже уровень триглицеридов и липопротеинов низкой плотности отмечался у лиц с высоким уровнем липопротеинов высокой плотности, а уровень эндотелиальной липазы наоборот был выше в той же самой группе.

Выраженность стеатоза печени по уровню трансаминаз и индексу стеатоза NAFLD liver fat score достоверно ($p < 0,05$) больше у лиц с низким уровнем липопротеинов высокой плотности. Наиболее высокая инсулинорезистентность по индексу HOMA-IR наблюдалась у лиц с низкими уровня-

ми липопротеинов высокой плотности по сравнению с теми, кто имеет протективную их концентрацию.

Уровни липопротеинов низкой плотности у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени на фоне гипертонической болезни имеют прямую пропорциональность с концентрацией общего холестерина, индексом массы тела и абдоминальным жирораспределением и ассоциируются с повышением систолического и диастолического артериального давления.

Изучение зависимостей концентрации эндотелиальной липазы с показателями липидограммы выявило положительную связь только с уровнем общего холестерина и отрицательный – с уровнем липопротеинов низкой плотности. Таким образом, концентрация эндотелиальной липазы не показала прямой связи с уровнем липопротеинов высокой плотности в плазме, что определяет ее дополнительную роль в метаболизме липопротеинов низкой плотности в условиях стеатоза печени на фоне инсулинорезистентности.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, гипертоническая болезнь, липиды, эндотелиальная липаза, инсулинорезистентность.

Связь работы с научными программами, планами, темами. Работа выполнена на базе Национального института терапии им. Л. Т. Малой НАМН Украины в рамках научно-исследовательской работы кафедры внутренней медицины № 1 Харьковского национального медицинского

университета «Клиническое значение маркеров воспаления и метаболических нарушений у больных неалкогольной жировой болезнью печени с учетом коморбидности», № гос. регистрации 0118U000937.

Введение. Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) характеризуется высокой распространенностью и увеличивает общую смертность у больных по сравнению с общей популяцией того же возраста и пола [2]. Интересно, что основными причинами смертности среди пациентов с НАЖБП являются сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) (25%) [16].

НАЖБП по данным большинства исследований клинически сопряжена с патогенезом атеросклероза, что позволяет рассматривать НАЖБП как независимый фактор риска развития ССЗ [11]. Пусковыми механизмами, ассоциированными с развитием НАЖБП и метаболическими нарушениями, выступают окислительный стресс, воспаление, дислипидемия, инсулинорезистентность (ИР), абдоминальное ожирение, низкий уровень адипонектина, дисфункция эндотелия и постпрандиальная дислипидемия [12].

Гистологическая тяжесть НАЖБП и выраженность воспаления в тканях печени в значительной мере связана с повышенным риском развития ССЗ и атерогенных нарушений липидного профиля [1].

У больных гипертонической болезнью (ГБ) в большинстве случаев обнаруживают метаболические нарушения: ожирение в 74%, нарушение углеводного обмена в 26%, гипертриглицеридемия в 21%, гиперхолестеринемия в 18%. Эти статистические данные подтверждают сложные патофизиологические связи между ИР, ГБ, НАЖБП и ожирением [17].

В настоящее время доказано, что ИР и эндотелиальная дисфункция являются звеньями одной цепи и играют важную роль в формировании метаболических нарушений и, как следствие, ССЗ. Именно эндотелиальная дисфункция приводит к формированию атеросклероза и обуславливает развитие атеротромбоза [14].

НАЖБП ассоциируется с висцеральным жиротложением и низкими уровнями липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) у лиц с сахарным диабетом 2 типа (СД2). Причем независимо от того, имеет ли место ИР, или уже развился СД2, тенденции одинаковы [20]. Более того, НАЖБП при СД2 могут быть даже отмечены как скрытая эпидемия [8]. А по систематическим данным, обнародованным в 2017 году, риск смертности существенно повышается с выраженностью фиброза при НАЖБП [6].

Обычно у пациентов с НАЖБП регистрируются гиперлипидемия с повышением липопротеинов

низкой плотности (ЛПНП). Есть данные о том, что уровень ЛПНП преобладает над уровнем ЛПВП в случаях нормотриглицеридемии и наоборот, уровень ЛПВП преобладает над концентрацией ЛПНП у гипертриглицеридемичных пациентов [5].

С другой стороны, по данным большого популяционного исследования под эгидой NHANES, включавшее более 23 тысяч американцев, у пациентов с печеночной патологией с высоким уровнем трансминаз могут регистрироваться липидные профили с низким содержанием ЛПНП и высокими ЛПВП, что может быть обусловлено дефектом синтеза липопротеинов или нарушением синтетической функции печени и маркера скрытых гепатопатий [9].

Согласно данным мультиэтнического исследования атеросклероза, риски развития НАЖБП сохраняются высокими даже после нормирования возрастных, гендерных различий, а также показателей ИР. При этом отмечается, что именно дислипидемии отводится ведущая роль в формировании НАЖБП [3].

Наиболее серьезное исследование в области атеросклероза – Фрамингемское исследование, в ходе которого были обнаружены ассоциации между НАЖБП и маркерами эндотелиальной дисфункции и сосудистой жесткости. Однако патогенетические связи все еще остаются неясными и требуют дальнейшего исследования [13].

Одним из неблагоприятных факторов, способствующих формированию кардиоваскулярного риска при НАЖБП на фоне ГБ, является низкий уровень холестерина ЛПВП, в метаболизме которого играет ведущую роль активность эндотелиальной липазы (ЭЛ) [4].

Сейчас обнародованы данные о том, что нет различий в концентрации ЭЛ в группах с низкими и высокими ЛПВП у здоровых взрослых лиц [10]. Однако при наличии метаболических нарушений возникает положительная корреляция ЭЛ с триглицеридами и мелкими ЛПНП и отрицательная с крупными ЛПВП [15], что может объяснять повышенные уровни ЭЛ у лиц с коронарной кальцификацией [21].

В связи с тем, что именно ЛПВП признаны протективными с точки зрения атеросклеротического повреждения сосудов и обычно отклонены от нормальных концентраций у лиц с НАЖБП, именно они могут играть роль связующего фактора между НАЖБП, атеросклеротическим процессом и кардиоваскулярным риском.

Целью исследования стало изучение концентрации ЭЛ, как ведущего регулятора концентрации ЛПВП, в группах, распределенных по уровню ЛПВП, необходимых для понимания патогенетических соотношений у больных с НАЖБП и ГБ.

Материал и методы исследования. Исследование одобрено этической комиссией Харьковско-го национального медицинского университета и проведено с соблюдением принципов Хельсинкской декларации. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Обследовано 50 больных НАЖБП на фоне ГБ. Диагноз НАЖХП устанавливали согласно критериям Американской ассоциации по изучению заболеваний печени [2] и Европейских рекомендаций по диагностике и лечению НАЖБП [6]. Диагноз ГБ – по клиническим рекомендациям артериальной гипертензии (2013) Европейского общества гипертензии (ESH) и Европейского общества кардиологов (ESC) [7]. Группу контроля составили 20 практически здоровых лиц.

Поскольку ЭЛ имеет непосредственное отношение к метаболизму ЛПВП [20], нами проведен анализ исследуемых показателей в соответствии с уровнями холестерина ЛПВП. Таким образом, мы провели распределение групп по значениям ЛПВП:

- 1 группа – низкие значения ($<1,04$ ммоль/л) ($n=10$)
- 2 группа – умеренно снижены ($1,04–1,54$ ммоль/л) ($n=27$)
- 3 группа – протективные значения ($> 1,55$ ммоль/л) ($n=13$)

Критериями исключения были: острые и хронические воспалительные процессы в период обострения любой локализации; возраст старше 60 лет и моложе 45 (исключив неинформативный возраст для коморбидности данных патологий [7]); ожирение III степени и выше; диффузные заболевания соединительной ткани; онкологические заболевания; симптоматические гипертензии; вирусные (HBV-, HCV-, HDV); токсические и медикаментозные гепатиты; злоупотребление алкоголем (более 14 алкогольных юнитов в неделю); сахарный диабет I типа; ГБ III стадии и выше; данные анамнеза болезни Вильсона-Коновалова; идиопатический гемохроматоз и врожденная недостаточность α 1-антитрипсина; ишемическая болезнь сердца с постинфарктным кардиосклерозом; сердечная недостаточность III стадии; любые нарушения функции щитовидной железы; отказ пациента на любом этапе исследования.

УЗИ органов брюшной полости проводили с помощью ультразвуковых диагностических систем с доплером LOGIQ 5 (№ 1822SU6, 2003г.) и Vivid 3 (зав. № 6009, в 2004 г.).

Для идентификации стеатоза печени и его выраженности был использован индекс жира печени (NAFLD liver fat score) по формуле:

$$\text{NAFLD liver fat score} = -2,89 + 1,18 \times \text{метаболический синдром (да = 1/нет = 0)} + 0,45 \times \text{СД2}$$

$$(\text{да} = 2/\text{нет} = 0) + 0,15 \times \text{инсулин (mU/L)} + 0,04 \times \text{АСТ (U/L)} - 0,94 \times \text{АСТ/АЛТ}.$$

Всем больным рассчитывали индекс массы тела (ИМТ). Измерение артериального давления (АД) выполнялось по стандартному аускультативному методу (офисное измерение), используя сфигмоманометр №31304500 (Erka, Chemnitz, Германия).

С целью контроля питания было использовано оригинальное анкетирование, в котором пациентов опрашивали относительно употреблению 15 основных «запрещенных» продуктов питания. Предложенные ответы включали варианты частоты употребления продуктов и имели градацию баллов. Сумма баллов оценивалась по коэффициентам - 0: диетические рекомендации придерживались почти без срывов; 1: диетические рекомендации придерживались с редкими срывами; 2: диетические рекомендации придерживались с частыми срывами; 3: диетические рекомендации практически не соблюдались.

Всем больным с целью исключения алкогольного генеза НАЖБП проводилось анкетирование определения алкогольных юнитов по формуле:

$$\text{количество единиц алкоголя} = \text{количество (литры)} \times \text{крепость (\%)} \times 0,789$$

Злоупотребление алкоголем исключалось по показателям больше, чем 14 алкогольных юнитов в неделю.

Концентрацию глюкозы в образцах венозной крови определяли фотометрическим методом с помощью автоматического биохимического анализатора - фотометра общего назначения "Humalyzer 2000" (Германия). Для оценки долгосрочной компенсации углеводного обмена определяли концентрацию гликозилированного гемоглобина (HbA1c) с использованием набора "Реагент" (Украина) по реакции с тиобарбитуровой кислотой. Концентрацию инсулина определяли иммуноферментным методом с использованием набора реактивов DRG (США).

Для количественной оценки степени выраженности ИР использовали математическую модель HOMA-IR:

$$\text{HOMA-IR} = (\text{инсулин крови натощак (Ед / мл)} \times \text{глюкоза крови натощак (ммоль / л)}) / 22,5.$$

Значение HOMA-IR $\geq 2,77$ расценивали как наличие ИР.

Показатели липидного профиля исследовали ферментативным методом на биохимическом анализаторе "Humalyzer 2000" (Германия) с использованием набора реактивов фирмы "Human" и "Cormay" (Германия).

Концентрацію ЕЛ сыворотки крови определяли иммуноферментным методом с использованием набора реактивов Aviscera Bioscience INC (США).

Статистическую обработку результатов исследования проводили с помощью программ Microsoft Excel и Statistica 7.0 с использованием стандартных методов вариационной статистики.

Результаты исследования и их обсуждение. Антропометрические показатели, артериальное давление и пищевые предпочтения представлены в **таблице 1**. Результаты показали, что высокие уровни артериального давления наблюдаются у лиц с низкими концентрациями ЛПВП.

Анализ липидного профиля демонстрирует достоверное ($p < 0,05$) отличие между всеми группами по уровню ЛПВП. Концентрация общего холестерина достоверно не отличается в группах. При этом достоверно ($p < 0,05$) ниже уровень триглицеридов и ЛПНП у лиц с высоким уровнем ЛПВП. Интересно, что самый высокий уровень ЭЛ также зафиксирован именно в этой группе (**табл. 2**).

Выраженность стеатоза печени по уровню трансаминаз и индексу стеатоза NAFLD liver fat score достоверно ($p < 0,05$) больше у лиц с низким уровнем ЛПВП (**табл. 3**).

Гликемический статус по уровню гликозилированного гемоглобина и глюкозы крови натощак не отличается в группах. Однако имеет место достоверный ($p < 0,05$) гиперинсулинизм и, соответственно, высокая ИР по индексу НОМА-IR у лиц с низкими уровнями ЛПВП по сравнению с теми, кто имеет протективную их концентрацию (**табл. 4**).

В результате проведенных исследований установлено, что у пациентов с более выраженным неалкогольным стеатозом печени имеет место ИР и дислипидемия проатерогенного типа с высокими уровнями триглицеридов и низкими концентрациями протективных ЛПВП, сопровождающиеся более выраженной систолической артериальной гипертензией.

Таблица 1 – Антропометрия, артериальное давление и пищевые предпочтения в зависимости от концентрации ЛПВП

Параметры	Группа 1 HDL < 1,04 ммоль/л n=10		Группа 2 HDL 1,04-1,54 ммоль/л, n=27		Группа 3 HDL >1,55 ммоль/л, n=13	
	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD
CAT, мм.рт.ст	181,50*	23,34	165,93*	16,17	161,25*	17,34
ДАТ, мм.рт.ст	106,50	8,18	101,85	10,01	101,67	5,37
Рост, см	173,80	8,87	169,48	7,53	173,62	10,25
ИМТ, кг/м ²	28,58	3,92	29,18	5,26	27,70	4,39
ОТ, см	97,15	12,53	98,24	12,17	91,23	16,56
ОТ/рост	0,56	0,06	0,58	0,06	0,52	0,07
Алко юниты	7,06	2,83	5,68	2,67	5,86	3,27
Питание (анкетирование)	2,83	0,98	2,08	0,86	2,60	1,07

Примечание: * – Разница показателей между группами статически значима ($p < 0,05$).

Таблица 2 – Показатели липидограммы в зависимости от концентрации ЛПВП

Параметры	Группа 1 HDL < 1,04 ммоль/л n=10		Группа 2 HDL 1,04-1,54 ммоль/л, n=27		Группа 3 HDL >1,55 ммоль/л, n=13	
	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD
Общий холестерин, ммоль/л	5,58	1,02	5,65	1,34	5,87	1,30
ТГ, ммоль/л	2,24*	1,48	1,64	0,80	1,29*	0,34
ЛПВП, ммоль/л	0,91*	0,10	1,28*	0,16	1,78*	0,19
ЛПНП, ммоль/л	3,67	0,75	3,57	1,32	3,41	1,23
ЛПОНП, ммоль/л	1,01*	0,67	0,80	0,39	0,58*	0,15
ЭЛ, нг/мл	11,39*	2,74	11,99*	4,49	12,33*	4,19

Примечание: * – Разница показателей между группами статически значима ($p < 0,05$).

Таблица 3 – Функциональные показатели печени в зависимости от концентрации ЛПВП

Параметр	Группа 1 HDL < 1,04 ммоль/л n=10		Группа 2 HDL 1,04-1,54 ммоль/л, n=27		Группа 3 HDL >1,55 ммоль/л, n=13	
	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD
NAFLD liver fat score	3,41	4,29	2,96	3,19	0,43*	1,47
АЛТ/АСТ	1,81*	0,68	1,22	0,51*	1,21*	0,42
АЛТ, Ед/л	61,10*	45,53	38,37*	16,80	28,00*	10,26
АСТ, Ед/л	34,20	17,24	32,04	13,51	23,77*	5,45
Щелочная фосфатаза, нмоль/с.л	1509,00	260,91	1769,94	1657,73	1358,67	300,62

Примечание: * – Разница показателей между группами статически значима ($p < 0,05$).

Таблиця 4 – Показатели углеводного статуса в зависимости от концентрации ЛПВП

Параметры	Группа 1 HDL < 1,04 ммоль/л n=10		Группа 2 HDL 1,04-1,54 ммоль/л, n=27		Группа 3 HDL >1,55 ммоль/л, n=13	
	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD
Глюкоза натощак, ммоль/л	6,14	0,94	5,44	0,82	5,35	0,86
Инсулин натощак, МО/л	30,45	22,77	28,08	16,11	17,59	6,23
НОМА-IR	7,99*	6,57	6,77*	3,99	3,66*	1,68
HbA1C, %	5,61	0,82	6,02	1,16	5,39	0,72

Примечание: * - Разница показателей между группами статически значимая ($p < 0,05$).

Проведенный регрессивный анализ показал достоверную ($p < 0,05$) положительную связь уровня ЭЛ с концентрацией общего холестерина и отрицательный с концентрацией ЛПНП.

Построенная модель для прогнозирования уровней ЛПВП, которая включала в себя показатели липидограммы, антропометрические показатели и гликемический статус, последовательно исключила все показатели кроме НОМА-IR индекса, что свидетельствует в пользу того, что ИР имеет достоверное отрицательное отношение к концентрации ЛПВП, что делает модель значимой ($MR = 0,41$; $F = 9, 22$; $P < 0,01$).

По данным проведенного исследования получается, что у пациентов с более выраженным неалкогольным стеатозом печени имеет место ИР и дислипидемия проатерогенного типа с высокими уровнями триглицеридов и низкими концентрациями протективных ЛПВП, сопровождающиеся более выраженной систолической артериальной гипертензией. Указанные данные вполне согласуются с результатами многочисленных исследований польских ученых [19], которые показали, что НАЖБП ассоциируется с висцеральным жиротложением и низкими уровнями ЛПВП у лиц с СД2. Однако, из полученных данных и опираясь на исследование Du T. et al. [5], в котором подчеркивается возможность преобладания уровней ЛПНП

над ЛПВП и, наоборот, в зависимости от уровней триглицеридов, все же можно сделать вывод, что липидный профиль может варьироваться от индивидуума к индивидууму и должен анализироваться только в контексте. С этим заключением также согласуются данные исследования NHANES, которое объяснили высокие уровни ЛПВП дефектом синтеза липопротеинов [3].

Изучение зависимостей концентрации ЭЛ с показателями липидограммы выявило положительную связь только с уровнем общего холестерина и отрицательный – с уровнем ЛПНП, что также было представлено в исследовании Tanі M. et al. [18]. Отсутствие прямых ассоциаций между уровнями ЭЛ и содержанием в крови ЛПВП может быть связано с вероятным угнетением активности липопротеинлипазы у избранного для исследования контингента и перекрестного участия ЭЛ в метаболизме ЛПНП, а так же с разным метаболическим классом исследуемых, что так же отмечено в исследовании Potočnjak I. et al. [15].

Выводы. Таким образом, у пациентов с НАЖБП на фоне ГБ концентрация ЛПВП зависит от имеющейся ИР и ассоциируется с употреблением алкоголя. К тому же низкие уровни ЛПВП наблюдаются у лиц с более высокими цифрами систолического артериального давления и более выраженным стеатозом печени.

Уровни ЛПНП у пациентов с НАЖБП на фоне ГБ имеют прямую пропорциональность с концентрацией общего холестерина, индексом массы тела и абдоминальным жирораспределением и ассоциируются с повышением систолического и диастолического артериального давления.

Концентрация ЭЛ не показала прямой связи с уровнем ЛПВП в плазме, однако обнаружена зависимость от ЛПНП и общего холестерина, что определяет ее дополнительную роль в метаболизме ЛПНП в условиях стеатоза печени на фоне ИР.

Перспективы дальнейших исследований. Результаты проведенного исследования подразумевают дальнейшее изучение ассоциаций между уровнями ЭЛ и содержанием в крови ЛПНП с учетом метаболизма липопротеинлипазы и ИР у лиц с НАЖБП и ГБ разной степени выраженности.

References

1. Alkhourі N, Berk M, Yerian L, Lopez R, Chung YM, Zhang R, et al. OxNASH score correlates with histologic features and severity of nonalcoholic fatty liver disease. *Dig Dis Sci.* 2014 Jul; 59(7):1 617-24. PMID: 24464211. PMCID: PMC4279921. doi: 10.1007/s10620-014-3031-8
2. Barritt AS 4th, Gitlin N, Klein S, Lok AS, Loomba R, Malahias L, et al. Design and rationale for a real-world observational cohort of patients with nonalcoholic fatty liver disease: The TARGET-NASH study. *Contemp Clin Trials.* 2017; 61: 33-8. PMID: 28735109. doi: 10.1016/j.cct.2017.07.015
3. DeFilippis AP, Blaha MJ, Martin SS, Reed RM, Jones SR, et al. Atherosclerosis. Nonalcoholic fatty liver disease and serum lipoproteins: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Atherosclerosis.* 2013 Apr; 227(2): 429-36. PMID: 23419204. PMCID: PMC4049078. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2013.01.022

4. DiMarco DM, Fernandez ML. The Regulation of Reverse Cholesterol Transport and Cellular Cholesterol Homeostasis by MicroRNAs. *Biology*. 2015; 4(3): 494–511. PMID: 26226008. PMCID: PMC4588146. doi: 10.3390/biology4030494
5. Du T, Sun X, Yu X. Non-HDL cholesterol and LDL cholesterol in the dyslipidemic classification in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Lipids in Health and Disease*. 2017; 16: 229. PMID: 29197406. PMCID: PMC5712116. doi: 10.1186/s12944-017-0621-4
6. Dulai PS, Singh S, Patel J, Soni M, Prokop LJ, et al. Increased risk of mortality by fibrosis stage in nonalcoholic fatty liver disease: Systematic review and meta-analysis. *Hepatology*. 2017 May; 65(5): 1557-65. PMID: 28130788. PMCID: PMC5397356. DOI: 10.1002/hep.29085
7. European Association for the Study of the Liver et al. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *Obesity facts*. 2016; 9(2): 65-90. PMID: 27055256. PMCID: PMC5644799. DOI: 10.1159/000443344
8. Ismail MH. Nonalcoholic fatty liver disease and type 2 diabetes mellitus: the hidden epidemic. *Am J Med Sci*. 2011 Jun; 341(6): 485-92. PMID: 21412139. doi: 10.1097/MAJ.0b013e3182018598
9. Jiang ZG, Mukamal K, Tapper E, Robson SC, Tsugawa Y. Low LDL-C and High HDL-C Levels Are Associated with Elevated Serum Transaminases amongst Adults in the United States: A Cross-sectional Study. *PLoS ONE*. 2014; 9(1): e85366. PMID: 24454851. PMCID: PMC3893181. Doi: 10.1371/journal.pone.0085366
10. Kilic H, Atalar E, Lay I, Yazihan N, Buyukcam F, Saygisunar U, et al. High-density lipoprotein subfractions and influence of endothelial lipase in a healthy Turkish population: a study in a land of low high-density lipoprotein cholesterol. *Scand J Clin Lab Invest*. 2014 Jun; 74(4): 278-84. PMID: 24479875. doi: 10.3109/00365513.2013.879992
11. Lee YJ, Shim JY, Moon BS, Shin YH, Jung DH, et al. The relationship between arterial stiffness and nonalcoholic fatty liver disease. *Dig Dis Sci*. 2012; 57: 196-203. PMID: 21750929. DOI: 10.1007/s10620-011-1819-3
12. Liu H, Lu H-Y. Nonalcoholic fatty liver disease and cardiovascular disease. *World J Gastroenterol*. 2014; 20(26): 8407-15. PMID: 25024598. PMCID: PMC4093693. DOI:10.3748/wjg.v20.i26.8407
13. Long MT, Wang N, Larson MG, Mitchell GF, Palmisano J, Vasan RS, et al. Non-alcoholic fatty liver disease and vascular function – a cross-sectional analysis in the Framingham Heart Study. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2015; 35(5): 1284-91. PMID: 25745056. PMCID: PMC4520415. doi: 10.1161/ATVBAHA.114.305200
14. Madan SA, John F, Pysopoulos N, Pitchumoni CS. Nonalcoholic fatty liver disease and carotid artery atherosclerosis in children and adults: meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2015; 27(11): 1237-48. PMID: 26193052. doi: 10.1097/MEG.0000000000000429
15. Potočnjak I, Trbušić M, Terešak SD, Radulović B, Pregartner G, Berghold A, et al. Metabolic Syndrome Modulates Association between Endothelial Lipase and Lipid/Lipoprotein Plasma Levels in Acute Heart Failure Patients. *Scientific Reports*. 2017; 7: 1165. PMID: 28446761. PMCID: PMC5430647. doi: 10.1038/s41598-017-01367-2
16. Puri P, Fuchs M. Population Management of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Fed Pract*. 2019 Feb; 36(2):7 2-82. PMID: 30867627. PMCID: PMC6411361
17. Stępień M, Wlazeł RN, Paradowski M, Banach M, Rysz M, Misztal M, Rysz J. Serum concentrations of adiponectin, leptin, resistin, ghrelin and insulin and their association with obesity indices in obese normo- and hypertensive patients - pilot study. *Arch Med Sci*. 2012 Jul 4; 8(3): 431-6. PMID: 22851996. PMCID: PMC3400908. doi: 10.5114/aoms.2012.29397
18. Tani M, Horvath KV, Lamarche B, Couture P, Burnett JR, Schaefer EJ, Asztalos BF. High-density lipoprotein subpopulation profiles in lipoprotein lipase and hepatic lipase deficiency. *Atherosclerosis*. 2016 Oct; 253: 7-14. PMID: 27573733. PMCID: PMC5064856. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2016.08.014
19. Trojak A, Waluś-Miarka M, Woźniakiewicz E, Małecki MT, Idzior-Waluś B. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with low HDL cholesterol and coronary angioplasty in patients with type 2 diabetes. *Medical Science Monitor: International Medical Journal of Experimental and Clinical Research*. 2013; 19: 1167-72. PMID: 24336007. PMCID: PMC3871489. doi: 10.12659/MSM.889649
20. Yki-Järvinen H. Nutritional Modulation of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease and Insulin Resistance. *Nutrients*. 2015; 7(11): 9127-38. PMID: 26556368. PMCID: PMC4663582. doi:10.3390/nu7115454
21. Yu JE, Han SY, Wolfson B, Zhou Q. The role of endothelial lipase in lipid metabolism, inflammation, and cancer. *Histol Histopathol*. 2018 Jan; 33(1): 1-10. PMID: 28540715. PMCID: PMC5858721. doi: 10.14670/HH-11-905

УДК 616.36-003.826:616.12-008.331.1-056.257

**ПАРАМЕТРИ ВУГЛЕВОДНОГО МЕТАБОЛІЗМУ І ВИРАЗНІСТЬ
СТЕАТОЗУ ПЕЧІНКИ У ПАЦІЄНТІВ З НЕАЛКОГОЛЬНИЙ ЖИРОВОЇ
ХВОРОБОЮ ПЕЧІНКИ НА ТЛІ ГІПЕРТОНІЧНОЇ ХВОРОБИ ЗАЛЕЖНО
ВІД ПОКАЗНИКІВ ЛІПІДНОГО ПРОФІЛЮ**

Бабак О. Я., Башкірова А. Д.

Резюме. Метою дослідження стало вивчення концентрації ендотеліальної ліпази крові, як провідного регулятора концентрації ліпопротеїнів високої щільності, в групах, розподілених за рівнем ліпопротеїнів

високої щільності, необхідних для розуміння патогенетичних співвідношень у хворих з неалкогольною жировою хворобою печінки та гіпертонічної хвороби.

Було обстежено 50 хворих з неалкогольною жировою хворобою печінки на тлі гіпертонічної хвороби. Пацієнти були розподілені на групи з урахуванням показників рівнів ліпопротеїнів високої щільності. Всі пацієнти пройшли загально клінічні дослідження, а також визначення концентрації в сироватці крові ендотеліальної ліпази і визначення ступеня стеатозу за допомогою NAFLD liver fat score.

Аналіз ліпідного профілю демонстрував достовірне відмінність між усіма групами за рівнем ліпопротеїнів високої щільності. Концентрація загального холестерину достовірно ($p < 0,05$) не відрізняється в групах. При цьому нижчий рівень тригліцеридів і ліпопротеїнів низької щільності відзначався у осіб з високим рівнем ліпопротеїнів високої щільності, а рівень ендотеліальної ліпази був навпаки вищим у тій самій групі.

Виразність стеатозу печінки за рівнем трансаміназ і індексом стеатозу NAFLD liver fat score достовірно ($p < 0,05$) більше у осіб з низьким рівнем ліпопротеїнів високої щільності. Найбільш висока інсулінорезистентність за індексом HOMA-IR спостерігалася у осіб з низькими рівнями ліпопротеїнів високої щільності в порівнянні з тими, хто має протективну їх концентрацію.

Рівні ліпопротеїнів низької щільності у пацієнтів з неалкогольною жировою хворобою печінки на тлі гіпертонічної хвороби мають пряму пропорційність з концентрацією загального холестерину, індексом маси тіла і абдомінальним жиророзподілом, і асоціюються з підвищенням систолічним та діастолічним артеріальним тиском.

Вивчення залежностей концентрації ендотеліальної ліпази з показниками ліпідограми виявило позитивний зв'язок тільки з рівнем загального холестерину і негативний - з рівнем ліпопротеїнів низької щільності. Таким чином, концентрація ендотеліальної ліпази не продемонструвала прямого зв'язку з рівнем холестерину в плазмі, що визначає її додаткову роль в метаболізмі холестерину в умовах стеатозу печінки на тлі інсулінорезистентності.

Ключові слова: неалкогольна жирова хвороба печінки, гіпертонічна хвороба, ліпіди, ендотеліальна ліпаза, інсулінорезистентність.

UDC 616.36-003.826:616.12-008.331.1-056.257

Parameters of Carbohydrate Metabolism and Expression of Liver Steatosis in Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Hypertensive Depending on Lipid Parameters

Babak O. Ya., Bashkirova A. D.

Abstract. Non-alcoholic fatty liver disease is the most common liver disease in the world, its prevalence is 25%, but it is even more widespread in different population groups and regions. The main causes of death among patients with non-alcoholic fatty liver disease are cardiovascular diseases. The common triggers of non-alcoholic fatty liver disease and hypertension are metabolic disorders which confirm the complex pathological links between these two nosologies.

The purpose of the study was to examine the concentration of endothelial lipase, as the leading regulator of HDL concentration, in groups distributed by HDL levels, necessary for understanding the pathogenetic ration in patients with non-alcoholic fatty liver disease and hypertension.

Material and methods. 50 patients with non-alcoholic fatty liver disease on the background of GB were examined. Patients were divided into groups according to indicators of HDL levels. All patients underwent general clinical studies, as well as the determination of serum endothelial lipase levels and the determination of the degree of steatosis using the non-alcoholic fatty liver disease liver fat score.

Results and discussion. In patients with non-alcoholic fatty liver disease on the background of hypertension, HDL concentration depended on the available insulin resistance and was associated with alcohol consumption. Analysis of the lipid profile showed a significant ($p < 0.05$) difference between all groups in terms of HDL. The concentration of total cholesterol was not significantly different in groups. At the same time, the level of triglycerides and LDL in patients with high HDL levels was lower. It is interesting that the highest level of endothelial lipase is also fixed in this group.

The severity of liver steatosis in terms of transaminase levels and steatosis index was significantly ($p < 0.05$) higher in individuals with low HDL levels.

The highest insulin resistance was observed in individuals with low levels of HDL compared with those who have a protective concentration of them.

Levels of LDL in patients with non-alcoholic fatty liver disease on the background of hypertension have a direct proportionality with total cholesterol concentration, body mass index and abdominal fat distribution and are associated with increased blood pressure.

A regression analysis showed a reliable ($p < 0.05$) positive correlation of the level of endothelial lipase with the concentration of total cholesterol and negative with the concentration of LDL. The study of dependences of the concentration of endothelial lipase with lipidogram indices revealed a positive relationship only with the level of total cholesterol and a negative one with the level of LDL.

Conclusion. Thus, the concentration of endothelial lipase did not show a direct relationship with the level of HDL in the plasma, which highlights its additional role in LDL metabolism in conditions of liver steatosis against the background of insulin resistance.

Keywords: non-alcoholic fatty liver disease, hypertension, lipids, endothelial lipase, insulin resistance.

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

Стаття надійшла 27.03.2019 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs04.04.072

УДК 646.379-008.64:616.127-005.8-036.11-078:57.083.3:577.124/.125

Журавльова М. І., Риндіна Н. Г., Кравчун П. Г.

ЗМІНИ ПАРАМЕТРІВ ЦИТОКІНОВОГО СТАТУСУ НА ПІДСТАВІ ВИЗНАЧЕННЯ АКТИВНОСТІ КАЛЬПРОТЕКТИНУ Й ІНТЕРЛЕЙКІНУ-22 У ХВОРИХ НА ГОСТРИЙ ІНФАРКТ МІОКАРДА В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД НАЯВНОСТІ СУПУТНЬОГО ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ 2 ТИПУ

Харківський національний медичний університет, Україна

rudenkomarina2012@gmail.com

Мета дослідження – оцінити зміни про- та протизапальних параметрів цитокінового статусу на підставі визначення активності кальпротектину й інтерлейкіну-22 у хворих на гострий інфаркт міокарда в залежності від наявності або відсутності супутнього цукрового діабету 2 типу, а також проаналізувати зв'язки між цитокінемією та показниками вуглеводного метаболізму у досліджуваних когортах хворих.

Обстежено 110 хворих (середній вік $65,25 \pm 0,09$ років), які знаходились на лікуванні у інфарктному відділенні харківської міської клінічної лікарні № 27 та харківської клінічної лікарні на залізничному транспорті № 1. До основної групи було залучено 64 хворих (середній вік $65,31 \pm 1,62$ років) на гострий інфаркт міокарда із супутнім цукровим діабетом 2 типу. Групу зіставлення склали 46 хворих на ізолюваний гострий інфаркт міокарда (середній вік $65,19 \pm 1,22$ років).

Концентрація глюкози сироватки крові визначали глюкозооксидазним методом. Визначення рівня інсуліну здійснювали імуноферментним методом з використанням тест-системи EIA-2935, Insulin ELISA. Визначення рівня кальпротектину сироватки крові здійснювали імуноферментним методом з використанням тест-системи MRP8/14 ELISA KIT. Визначення рівня інтерлейкіну-22 сироватки крові здійснювали імуноферментним методом з використанням тест-системи Human IL-22 ELISA KIT.

Отримані зв'язки між кальпротектином та ІЛ-22 у хворих на ізолюваний гострий інфаркт міокарду свідчать про високу активність як про-, так і протизапальної ланки цитокінового статусу. У хворих з гострим інфарктом міокарду 2 типу гіперактивність прозапального індикатора кальпротектину асоціювалась із зниженням протизапального ІЛ-22, що дає змогу стверджувати про відсутність компенсаторної реакції у даної когорти хворих.

Ключові слова: цукровий діабет 2 типу, гострий інфаркт міокарду, інтерлейкін-22, кальпротектин сироватки крові.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Стаття є фрагментом НДР «Ішемічна хвороба серця в умовах поліморбідності: патогенетичні аспекти розвитку, перебігу, діагностики й удосконалення лікування», № держ. реєстрації 0118U000929.

Вступ. На сьогоднішній день, гострий інфаркт міокарда (ГІМ) посідає особливе провідне місце у структурі захворюваності серед працездатного населення не лише в Україні, а й в усьому світі [1, 2]. Аналогічна ситуація складається як з ізолюваним перебігом цукрового діабету 2 типу (ЦД), так і з його коморбідністю [3].

Актуальним викликом перед сучасною науковою спільнотою постає питання пошуку сучасних методів оцінки та своєчасної діагностики змін структури коронарних артерій, а також коливань показників цитокінового каскаду.

Особливу увагу привертає кальпротектин, що являє собою гетеродімер, утворений двома кальгранулінами. Кальпротектин в основному експресується клітинами мієлоїдного ряду включаючи моноцити та нейтрофіли. Крім того, є відомості про можливість експресії даного параметру ендотеліальними клітинами [4] у відповідь на імунозапалення, що призводить до трансендотеліальної акумуляції компонентів у вогнищі ураження [5].

В свою чергу, інший фактор імунного запалення – інтерлейкін-22 (ІЛ-22) привертає увагу своєю протизапальною активністю [6, 7].

Мета дослідження: оцінити зміни про- та протизапальних параметрів цитокінового статусу на підставі визначення активності кальпротектину й інтерлейкіну-22 у хворих на гострий інфаркт міокарда в залежності від наявності або відсутності

супутнього цукрового діабету 2 типу, а також проаналізувати зв'язки між цитокінемією та показниками вуглеводного метаболізму у досліджуваних когортах хворих.

Матеріал та методи дослідження. Обстежено 110 хворих (середній вік $65,25 \pm 0,09$ років), які знаходились на лікуванні у інфарктному відділенні харківської міської клінічної лікарні № 27 та харківської клінічної лікарні на залізничному транспорті № 1. До основної групи було залучено 64 хворих (середній вік $65,31 \pm 1,62$ років) на ГІМ із супутнім ЦД 2 типу. Групу зіставлення склали 46 хворих на ГІМ без ЦД 2 типу (середній вік $65,19 \pm 1,22$ років). Групи були співставні за віком та гендером.

Дослідження проведено відповідно до основних біоетичних норм Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення науково-медичних досліджень із поправками (2000, з поправками 2008), Універсальної декларації з біоетики та прав людини (1997), Конвенції Ради Європи з прав людини та біомедицини (1997). Письмова інформована згода була отримана у кожного учасника дослідження і вжиті всі заходи для забезпечення анонімності пацієнтів.

Дизайн дослідження полягав у первинному лабораторному обстеженні хворих протягом першої доби від початку гострого інфаркту міокарда з елевациєю сегмента ST до початку проведення тромболітичної терапії або перкутанного втручання та їх розподіл на групи в залежності від наявності або відсутності супутнього цукрового діабету 2-го типу.

Ускладнений перебіг ГІМ у вигляді гострої серцевої недостатності було виявлено у 12 хворих 1 групи, та 8 хворих 2 групи. Порушення ритму у хворих з ГІМ та ЦД 2 типу було виявлено у вигляді фібриляції передсердь у 4 хворих, екстрасистолічної аритмії у 6 хворих. У групі з ізольованим ГІМ фібриляція передсердь зустрічалась у 3 хворих, екстрасистолічна аритмія у 6 хворих. Порушення провідності знайдено у вигляді АВ блокад та блокад лівої та правої гілок пучка Гіса у 10 хворих на ГІМ з ЦД 2 типу та у 12 хворих на ізольований ГІМ. Діагноз артеріальна гіпертензія було встановлено у 100% хворих основної групи та групи зіставлення. Тривалість перебігу цукрового діабету за даними амбулаторних карт становила 3–10 років.

Концентрація глюкози сироватки крові визначали глюкозооксидазним методом. Визначення рівня інсуліну здійснювали імуноферментним методом з використанням тест-системи EIA-2935, Insulin ELISA. Визначення рівня кальпротектину сироватки крові здійснювали імуноферментним методом з використанням тест-системи MRP8/14 ELISA KIT. Визначення рівня інтерлейкіну-22 сироватки крові здійснювали імуноферментним методом з використанням тест-системи Human IL-22 ELISA KIT.

Оцінка рівня порушення вуглеводного обміну проводилася шляхом розрахунку індексів інсулінорезистентності HOMA, QUICKI, Caro за математичними формулами:

$$\text{Індекс HOMA: } (G_0 \times I_0) / 22,5$$

де I_0 – інсулінемія натщесерце (мкОД/мл), G_0 – глікемія натщесерце (ммоль/л)

$$\text{Індекс QUICKI} = 1 / [\log(I_0) + \log(G_0)]$$

де G_0 – глікемія натщесерце (мг/дл), I_0 – інсулінемія натщесерце (мкОД/мл).

Значення рівня інсуліну ≥ 12 мкОД/мл; індексу HOMA $\geq 2,6$ свідчать про наявність інсулінорезистентності.

Статистичний аналіз проводився із використанням статистичних програм BIOSTAT 3.4. Оцінку різниці між групами при розподілу близькому до нормального проводили параметричними методами за допомогою критерія F – Фішера. Наявність взаємозв'язків між показниками що вивчалися визначалась з використанням кореляцій Пірсона (R). Статистично вірогідними вважались відмінності за умов $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення.

З метою отримання інформації щодо наявності та характеру зв'язків між параметрами, що вивчаються використано кореляції.

У хворих на ГІМ за наявності ЦД 2 типу знайдено кореляційний зв'язок між кальпротектином сироватки крові та інсулінемією ($R=0,57$; $p < 0,05$), індексом HOMA ($R = 0,52$; $p < 0,05$) та рівнем глікемії натще ($R=0,59$; $p < 0,05$). Отримані результати свідчать про те, що зростання імунозапальної активності за рахунок прозапального параметра кальпротектину супроводжується зростанням змін у роботі системи вуглеводного гомеостазу у вигляді зростання ступеня інсулінорезистентності у хворих на ГІМ та ЦД 2 типу (табл.).

Таблиця – Показники вуглеводного обміну, кальпротектину та інтерлейкіну-22 у хворих на ГІМ за наявності або відсутності ЦД 2 типу

Показник, одиниці вимірювання	ГІМ з ЦД 2 типу	Ізольований ГІМ	Достовірність (P)
Кальпротектин нг/мл	7.77 ± 1.59	3.44 ± 0.48	< 0.001
Інтерлейкін-22 нг/мл	26.58 ± 6.61	49.73 ± 4.08	< 0.01
Тропонін I нг/мл	5.43 ± 1.26	3.96 ± 4.21	> 0.05
Інсулін	29.57 ± 0.67	2.46 ± 0.25	< 0.01
Глюкоза ммоль/л	11.17 ± 0.56	4.62 ± 0.16	< 0.01
Індекс HOMA	12.61 ± 0.87	0.45 ± 0.05	< 0.01
Індекс Caro	0.32 ± 0.02	2.49 ± 0.61	< 0.0001
Індекс QUICKI	0.31 ± 0.005	1.17 ± 0.12	< 0.0001

Виявлено, що у пацієнтів на ГІМ у поєднанні ЦД 2 типу спостерігається негативна кореляція між сироватковим інтерлейкіном-22 та інсулінемією ($R = -0,32$; $p < 0,05$), індексом НОМА ($R = -0,43$; $p < 0,05$) і рівнем глікемії натщесерце ($R = -0,63$; $p < 0,05$). Отримані результати свідчать про те, що зміни протизапального показника інтерлейкіну-22 супроводжуються змінами вуглеводного гомеостазу у вигляді збільшення ступеня резистентності до інсуліну у хворих на гострий ІМ та ДМ типу 2.

У когорті хворих на ізольований ГІМ характер зв'язку між кальпротектином та інтерлейкіном-22 був прямий.

Взаємини між параметрами метаболізму вуглеводів у хворих порівнюваних груп продемонстрували відмінності. У групі хворих з ізольованим ГІМ характер зв'язків між глікемією та інсуліном був зворотний. На відміну від хворих даної групи, у хворих з ГІМ та супутнім ЦД 2 типу знайдену пряму кореляцію між рівнем глюкози натщесерце та інсулінемією ($R = 0,57$; $p < 0,05$).

Отримані зв'язки між кальпротектином та ІЛ-22 у хворих на ГІМ без супутнього ЦД 2 типу свідчать про високу активність як про-, так і протизапальної ланки цитокінового статусу. На відміну від групи хворих з ізольованим ГІМ, у хворих з поєднаним перебігом ГІМ та ЦД 2 типу гіперактивність прозапального індикатора кальпротектину асоціювалась із зниженням протизапального ІЛ-22, що дає змогу стверджувати про відсутність компенсаторної реакції у даній когорті хворих. Крім того, знайдений прямий зв'язок між глікемією та інсуліном у хворих на ГІМ та ЦД 2 типу вказує на підвищення рівня глюкози паралельно до зростання концентрації інсу-

ліну, що має декомпенсаторний характер. У хворих на ізольований ГІМ взаємини між показниками продемонстрували компенсаторний характер, коли зростання активності інсуліну призводить до зниження глікемії.

Таким чином, за результатами даного дослідження зниження концентрації ІЛ-22 асоціюється зі зростанням сироваткового кальпротектину. Згідно з даними світової медичної літератури ІЛ-22 здатний полегшувати перебіг метаболічних порушень, у тому числі ЦД 2 типу [8, 9]. Деякі автори розглядають ІЛ-22 в якості протектора ендотеліальної тканини [10]. Крім того ІЛ-22 може бути стримуючим фактором раннього розвитку атеросклерозу й структурних ускладнень у хворих з ЦД 2 типу [11, 12].

Висновки. Розвиток ГІМ у хворих з супутнім ЦД 2 типу відбувався на тлі активності прозапального чинника кальпротектину в умовах виснаження ресурсів ІЛ-22, який володіє протизапальними властивостями, що супроводжуються зростанням виразності порушень вуглеводного обміну, прогресування інсулінорезистентності. Взаємозв'язок між порушеннями метаболізму вуглеводів виявили дезадаптаційний характер. У хворих на ГІМ та супутній цукровий діабет 2 типу збільшення вмісту кальпротектину відбувається на фоні високих концентрацій протизапального цитокінового маркера ІЛ-22 разом із зворотною спрямованістю зв'язку між глікемією та інсуліном, що може вказувати на наявність адаптаційних патогенетичних парадигм.

Перспективами подальших досліджень стане вивчення прогнозування несприятливого перебігу гострого інфаркту міокарда за результатами даних цитокінової активності.

References

1. Townsend N, Wilson L, Bhatnagar P, Wickramasinghe K, Rayner M, Nichols M. Cardiovascular disease in Europe: epidemiological update 2016. *Eur Heart J*. 2016; 37(42): 3232-45. PMID: 27523477. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw334
2. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Buiccarelli-Ducci C, Bueno H, et al. ESC Scientific Document Group 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*. 2018; 39(2): 119-77. PMID: 28886621. doi: 10.1093/eurheartj/ehx393
3. Hartley A, Marshall DC, Saliccioli JD, Sikkil MB, Maruthappu M, Shalhoub J. Trends in mortality from ischemic heart disease and cerebrovascular disease in Europe: 1980 to 2009. *Circulation*. 2016; 133(20): 1916-26. PMID: 27006480. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.018931
4. Striz I & Trebichavsky I. Calprotectin – a pleiotropic molecule in acute and chronic inflammation. *Physiological Research*. 2004; 53(3): 245–53. PMID: 15209531
5. Manitz MP, Horst B, Seeliger S, Strey A, Skryabin BV, Gunzer M, et al. Loss of S100A9 (MRP14) results in reduced interleukin-8-induced CD11b surface expression, a polarized microfilament system, and diminished responsiveness to chemoattractants in vitro. *Molecular and Cellular Biology*. 2003; 23(3): 1034–43. PMID: 12529407. PMID: PMC140712. doi:10.1128/MCB.23.3. 1034-1043.2003
6. Wolk K, Witte E, Witte K, Warszawska K, Sabat R. Biology of interleukin-22. *Seminars in Immunopathology*. 2010; 32(1): 17–31. PMID: 20127093. DOI: 10.1007/s00281-009-0188-x
7. Lin YZ, Wu BW, Lu ZD, Huang Y, Shi Y, Liu H, et al. Circulating Th22 and Th9 Levels in Patients with Acute Coronary Syndrome. *Mediators of Inflammation*. 2013; 2013: 635672. PMID: 24453425. PMID: PMC3884785. doi: 10.1155/2013/635672

8. Dalmas E, Venteclef N, Caer C, Poitou C, Cremer I, Aron-Wisnewsky J, et al. T cell-derived IL-22 amplifies IL-1 β -driven inflammation in human adipose tissue: relevance to obesity and type 2 diabetes. *Diabetes*. 2014; 63(6): 1966–77. PMID: 24520123. doi: 10.2337/db13-1511
9. Wang X, Ota N, Manzanillo P, Kates L, Zavala-Solorio J, Eidenschenk C, et al. Interleukin-22 alleviates metabolic disorders and restores mucosal immunity in diabetes. *Nature*. 2014; 514(7521): 237–41. PMID: 25119041. doi: 10.1038/nature13564
10. Gong F, Wu J, Zhou P, Zhang M, Liu J, Liu Y, et al. Interleukin-22 Might Act as a Double-Edged Sword in Type 2 Diabetes and Coronary Artery Disease. *Mediators Inflamm*. 2016; 2016: 8254797. PMID: 27829708. PMCID: PMC5088317. doi: 10.1155/2016/8254797
11. Paneni F, Beckman JA, Creager MA, Cosentino F. Diabetes and vascular disease: pathophysiology, clinical consequences, and medical therapy: part I. *European Heart Journal*. 2013; 34(31): 2436–46. PMID: 23641007. PMCID: PMC3743069. doi: 10.1093/eurheartj/ehd149
12. Bonetti PO, Lerman LO, Lerman A. Endothelial dysfunction: a marker of atherosclerotic risk. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2003; 23(2): 168–75. PMID: 12588755. doi: 10.1161/01.atv.0000051384.43104.fc

УДК 646.379-008.64:616.127-005.8-036.11-078:57.083.3:577.124/.125

ІЗМЕНЕННЯ ПАРАМЕТРОВ ЦИТОКИНОВОГО СТАТУСА НА ОСНОВАННІ ОПРЕДЕЛЕННЯ АКТИВНОСТІ КАЛЬПРОТЕКТИНА І ІНТЕРЛЕЙКИНА-22 У БОЛЬНИХ ОСТРИМ ІНФАРКТОМ МІОКАРДА В ЗАВИСИМОСТІ ВІД НАЛИЧЧЯ СОПУТСТВУЮЩОГО САХАРНОГО ДІАБЕТА 2 ТИПА

Журавлева М. І., Рындина Н. Г., Кравчун П. Г.

Резюме. Цель исследования - оценить изменения про- и противовоспалительных параметров цитокинового статуса на основании определения активности кальпротектину и интерлейкина-22 у больных острым инфарктом миокарда в зависимости от наличия или отсутствия сопутствующего сахарного диабета 2 типа, а также проанализировать связи между цитокинемией и показателями углеводного метаболизма в исследуемых когортах больных.

Обследовано 110 больных (средний возраст 65,25±0,09 лет), находившихся на лечении в инфарктном отделении харьковской городской клинической больницы №27 и харьковской клинической больницы на железнодорожном транспорте №1. В основную группу были привлечены 64 больных (средний возраст 65, 31±1,62 лет) с острым инфарктом миокарда с сопутствующим сахарным диабетом 2 типа. Группу сравнения составили 46 больных изолированный острый инфаркт миокарда (средний возраст 65,19±1,22 лет).

Концентрация глюкозы сыворотки крови определяли глюкозооксидазным методом. Определение уровня инсулина осуществляли иммуноферментным методом с использованием тест-системы EIA-2935, Insulin ELISA. Определение уровня кальпротектина сыворотки крови осуществляли иммуноферментным методом с использованием тест-системы MRP8 / 14 ELISA KIT. Определение уровня интерлейкина-22 сыворотки крови осуществляли иммуноферментным методом с использованием тест-системы Human IL-22 ELISA KIT.

Полученные связи между кальпротектином и ИЛ-22 у больных изолированный острый инфаркт миокарда свидетельствуют о высокой активности как про-, так и противовоспалительного звена цитокинового статуса. У больных с острым инфарктом миокарда 2 типа гиперактивность провоспалительных индикатора кальпротектину ассоциировалась со снижением противовоспалительного ИЛ-22, что позволяет говорить об отсутствии компенсаторной реакции в данной когорте больных.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, острый инфаркт миокарда, интерлейкин-22, кальпротектин сыворотки крови.

UDC 646.379-008.64:616.127-005.8-036.11-078:57.083.3:577.124/.125

Changes of the Cytokine Status Parameters on the Basis of Determination of Activity of Calprotectin and Interleukin-22 in Patients with Acute Myocardial Infarction with Diabetes Mellitus Type 2

Zhuravlova M., Ryndina N., Kravchun P.

Abstract. The purpose of the study was to evaluate changes in the pro-and anti-inflammatory parameters of the cytokine status based on the determination of the activity of calprotectin and interleukin-22 in patients with acute myocardial infarction, depending on the presence or absence of concomitant type 2 diabetes, as well as to analyze the relationships between cytokinemia and carbohydrate metabolism in the studied cohorts of patients.

Material and methods. A total of 110 patients (mean age 65.25±0.09 years) who were on treatment in the infarctional department of Kharkiv city clinical hospital № 27 and Kharkiv clinical hospital on railway transport

№ 1 were examined. 64 patients (average age 65, 31 ± 1.62 years) for acute myocardial infarction with concomitant type 2 diabetes mellitus. The comparison group was 46 patients with isolated acute myocardial infarction (mean age 65.19 ± 1.22 years).

Results and discussion. Blood glucose concentration was determined by glucose oxidase method. Determination of the level of insulin was carried out using the immunoassay method using the test system EIA-2935, Insulin ELISA. Determination of serum calprotectin level was performed by immunoassay using the MRP8 / 14 ELISA KIT test system. Determination of the level of interleukin-22 serum was carried out by immunoassay using the human IL-22 ELISA KIT test system.

Conclusions. The resulting linkages between calprotectin and IL-22 in patients with isolated acute myocardial infarction indicate a high activity both pro- and anti-inflammatory levels of cytokine status. In patients with acute myocardial infarction type 2, the hyperactivity of the proinflammatory indicator of calprotectin was associated with a decrease in anti-inflammatory IL-22, which proved that there was no compensatory reaction in this cohort of patients.

Keywords: diabetes mellitus type 2, acute myocardial infarction, interleukin-22, serum calprotectin.

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

Стаття надійшла 28.03.2019 р.
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs04.04.077

УДК 616-056.3-06:[616.98:578.825.13]-07:577.216-07

Зубченко С. О.¹, Маруняк С. Р.², Ломіковська М. П.¹

ДОСЛІДЖЕННЯ ВПЛИВУ ХРОНІЧНОЇ ЕПШТЕЙНА-БАРР ВІРУСНОЇ ІНФЕКЦІЇ НА РІВЕНЬ ЕКСПРЕСІЇ miR-146a ТА miR-155 У ПАЦІЄНТІВ З АЛЕРГОПАТОЛОГІЄЮ

¹Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна²Національна медична академія післядипломної освіти ім. П. Л. Шупика, Київ, Україна

svitlana_zu@meta.ua

Вірус Епштейна-Барр (EBV) здатний до пожиттєвої персистенції в організмі людини, в імунотетентних клітинах перебуває у латентній фазі і може реактивуватися за умов впливу різних екзо- та ендогенних несприятливих чинників. Специфічна тропність вірусу до імунотетентних клітин може впливати на рівень експресії в них мікроРНК (miR), які є активними регуляторами імунної відповіді. У даному дослідженні проведена порівняльна оцінка рівня експресії miR-146a та miR-155 у двох групах пацієнтів з алергопатологією на тлі активної (1-а група) і латентної (2-а група) фаз хронічної EBV-інфекції і контрольної групи здорових осіб. Пацієнтам проводились клінічні, загальні лабораторні, інструментальні, специфічні алергологічні, молекулярно-генетичні дослідження, цитологічні дослідження мазка відбитка зі слизової порожнини носа. Шкірні прик тести виконували екстрактами алергенів (Diater, Іспанія). Оцінка функціонального стану легень проводилась на підставі спірографії (Vitalograf ALPHA № AL011734, Німеччина). Клінічний діагноз АР та / або БА визначені за критеріями ARIA (2016), GINA (2016-2017). Для визначення загального і специфічних IgE (SIgE) до алергенів і специфічних антитіл до EBV (EBNA-IgG, EBV-VCA-IgG) використовували метод імунотетентного аналізу з використанням тест систем «Euroimmun», Німеччина згідно з інструкцією фірми виробника. Визначення ДНК EBV у крові, слині та слизовій задньої стінки глотки виконували методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) на діагностикмах «AmpliSens» (РФ) при використанні «Rotor Gene 6000» (Corbett Research, Австралія).

Виявлено, що у латентній фазі ЕБВ використовує власні механізми латентції для уникнення імунної відповіді, що характеризуються підвищенням синтезом miR-155 і miR-146a порівняно з контрольною групою, однак протилежним вектором змін цих мікроРНК з антагоністичними властивостями, порівняно з активною фазою інфекції. Натомість, в активній фазі ЕБВ-інфекції даний напрямок змін ли-

ше посилювався і асоціювався з гострими проявами алергопатології. Досліджено, що хронічна ЕБВ-інфекція у пацієнтів з алергопатологією має різний вплив на рівень miR-155 і miR-146a залежно від фази вірусної персистенції.

Ключові слова: вірус Епштейна-Барр, алергічні хвороби, miR-155, miR-146a.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дана робота є частиною НДР кафедри клінічної імунології та алергології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького «Прогнозування розвитку вірусіндукованих фенотипів алергічних хвороб з персоналізацією їх діагностики та лікування», № державної реєстрації 0118U000110.

Вступ. Вірус Епштейна-Барра (EBV) відноситься до гама-герпесвірусів людини, пов'язаний з різними патологічними станами, включаючи злоякісні пухлини. В організмі вірус перебуває у літичній (активній) і латентній фазах [4]. Латентний стан вірусу забезпечується кількома білками латентції LMP1-6. Латентний мембранний білок-1 (LMP1) є функціональним гомологом сімейства рецепторів фактора некрозу пухлин, який активує ядерний фактор-каппаВ (NF-каппаВ) [6]. Доведено, що через активацію NF-каппаВ EBV ініціює порушення експресії клітинних мікроРНК, які беруть участь у регуляції функцій імунної системи, внаслідок чого даний герпесвірус уникає імунного нагляду [20].

Важливо відзначити, що серед різних miRs, яким надають месенджерну роль у контролі над імунною відповіддю, саме miR-146 (miR-146a і miR-146b) і miR-155 є ключовими; нерегульована експресія цих мікроРНК бере участь також у розвитку деяких видів раку [15,17]. miR-146 і miR-155 зберігаються в їх еволюційному значенні у всіх видах хребетних, але можуть відрізнятися за послідовністю складових. Дані miRs виникають з різних генетичних локусів і генеруються за допомогою різних шляхів обробки РНК: miR-146a з пре-мРНК;

miR-146b з інтрона mPHK; miR-155 з екзона довгої некодуючої РНК. Обидві miR-146a і miR-155 особливо чутливі до багатьох запальних стимулів, зокрема, індукованих деякими цитокінами (TNF α , IL-1 β , інтерферонами типу I і II (IFN) або RANKL) або Toll-подібними рецепторами і їх лігандами в різних типах клітин, особливо в моноцитах / макрофагах [7,10]. Обидві miRs націлюються і пригнічують кілька ефektorів TLR4, таких як TNF α , PU.1, SHIP1, SOCS1 (miR-155), TNFR-асоційований фактор 6 (TRAF6), IRAK1, IRAK2, IRF3 і IRF5 (miR-146a).

У підсумку, експресія обох цих мікроРНК пов'язана з різними патологічними станами, що характеризуються хронічним аутоімунним запаленням, онкопроцесом, а також вони мають вплив на формування протиінфекційного захисту та алергопатології [1].

Таким чином, вивчення експресії мікроРНК за умов персистенції EBV в організмі людини є актуальним з точки зору патогенетичного впливу на формування різних патологічних станів, в т.ч. алергопатології.

Метою даної роботи було оцінити рівні експресії miR-146a та miR-155 у пацієнтів з алергопатологією на тлі активної і латентної фаз EBV-інфекції.

Матеріали та методи дослідження. Під спостереженням знаходилось 228 пацієнтів, які звернулись на консультативний прийом впродовж 2016-2018 років і в яких було діагностовано бронхіальну астму (БА) та / або алергічний риніт (АР), сенсibiliзацію до пилоквих алергенів. З них у групу дослідження увійшло 46 пацієнтів з алергопатологією і хронічною EBV - інфекцією в активній/латентній фазах, віком 18-59 років, з них 63% жінок (29 осіб), 37% чоловіків (17 осіб). Контрольну групу склали 20 здорових осіб відповідного віку і статі.

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

Пацієнтам проводились клінічні, загальні лабораторні, інструментальні, специфічні алергологічні, молекулярно-генетичні дослідження, цитологічні дослідження мазка відбитка зі слизової порожнини носа. Шкірні прик тести (ШПТ) виконували екстрактами алергенів (Diater, Іспанія). Оцінка функціонального стану легень проводилась на підставі

спірографії (Vitalograf ALPHA № AL011734, Німеччина). Клінічний діагноз АР та / або БА визначені за критеріями ARIA (2016), GINA (2016-2017).

Для визначення загального і специфічних IgE (sIgE) до алергенів і специфічних антитіл до EBV (EBNA-IgG, EBV-VCA-IgG) використовували метод імуноферментного аналізу з використанням тест систем «Euroimmun», Німеччина згідно з інструкцією фірми виробника. Визначення ДНК EBV у крові, слині та слизовій задньої стінки глотки виконували методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) на діагностикумах «AmpliSens» (РФ) при використанні «Rotor Gene 6000» (Corbett Research, Австралія).

Визначення експресії miR-146a та miR-155 у зразках сироватки проводили наступним чином: тотальну РНК виділяли з використанням mirVana™ PARIS™ (Ambion, США); miRNAs визначали методом зворотної транскрипції і ПЛР у реальному часі. Зворотну транскрипцію проводили з використанням набору High Capacity cDNA Reverse Transcription Kit (Applied Biosystems, США), специфічних праймерів для кожної miRNAs і 10 нг тотальної РНК. Кількісну ПЛР у реальному часі проводили з використанням TaqMan MicroRNA Assays (Applied Biosystems, США): U6 snRNA (як ендogenous контроль). Температурний режим: ініціальна денатурація 95°C - 10 хв.; 45 циклів 95°C - 15 с і 60°C - 60 секунд. Рівень miRNA розраховували за формулою $(2^{-\Delta C_t} \times 100)$, нормалізували до U6 snRNA і представляли в умовних одиницях (YO). Ампліфікацію проводили на 7500 Fast Real_time PCR (Applied Biosystems, США). Отримані дані були проаналізовані за допомогою програмного забезпечення 7500 Fast Real_time PCR і відображені за допомогою графіка (рис. 1).

Результати досліджень аналізували з використанням статистичного пакету IBM SPSS Statistics v.21. Для первинного аналізу та побудови графіків

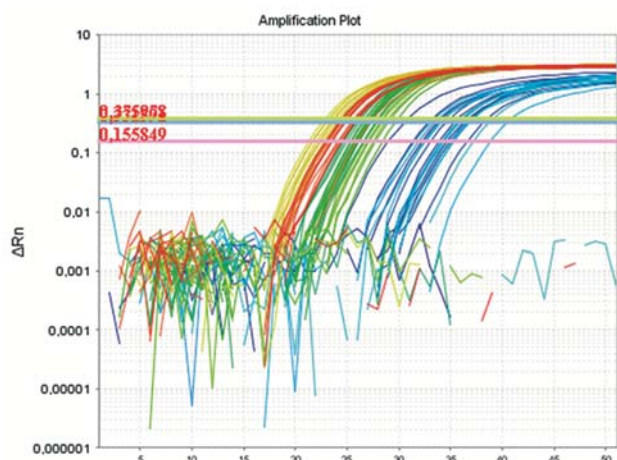


Рис. 1. Графік приросту інтенсивності флюоресценції в ході ПЛР у реальному часі

використовували пакет Microsoft Excel. Вірогідність різниці між вибірками оцінювали за t-критерієм Стюдента, розбіжності вважали вірогідними при $p < 0,05$. Усі кількісні показники наведено у вигляді $x \pm SD$, де x - середнє арифметичне, SD - середньоквадратичне відхилення.

Результати дослідження. На підставі проведених клінічних, загальних лабораторних, інструментальних, специфічних алергологічних і молекулярно-генетичних досліджень для досягнення поставленої мети було відібрано 46 пацієнтів, яких поділили на 2 групи: 1-а група – 27 осіб з алергопатологією на тлі активної фази хронічної EBV-інфекції (ПЛР «+» слина і/або слизова) і 2-а група – 19 осіб з алергопатологією і латентною фазою EBV-інфекції, визначеній на підставі наявності специфічних EBNA-IgG⁺ та EBV-VCA-IgG⁺ антитіл і негативних даних ПЛР. Зауважимо, що у виокремлені групи увійшли пацієнти лише з моно EBV-інфекцією у латентній чи активній фазах хронічної персистенції вірусу, а також те, що жодного пацієнта з реплікацією EBV у крові виявлено не було.

Проведений анамнестичний і клініко-лабораторний аналіз даних показав, що в групі хворих з активною фазою хронічної персистенції EBV частіше спостерігалися симптоми АД в стадії загострення, полінозу з полісенсibiliзацією. Натомість у хворих з латентною фазою хронічної персистенції EBV частіше спостерігалися полінози з бронхообструктивним синдром в анамнезі, наявність еозинофілії в крові та назоцитограмі. Високий рівень загального IgE ($^3 100,0$ МО/мл) виявлено у 18 (66,7%) осіб 1-ї групи (середній показник - $271 \pm 9,20$ МО/мл) і 12 (63,2%) осіб 2-ї групи (середній показник - $202 \pm 5,40$ МО/мл).

Проведений порівняльний аналіз рівнів експресії miR-146a та miR-155 в обох групах пацієнтів і контрольній групі осіб, результати якого наведено в таблиці 1.

Таблиця 1 – Рівні експресії miR-146a та miR-155 у пацієнтів досліджуваних груп (N=46)

мікроРНК	1 група	2 група	Контроль
miR-146a	$35,7 \pm 4,2^1$	$32,9 \pm 3,9^2$	$29,9 \pm 4,2$
miR-155	$47,9 \pm 4,7^3$	$40,7 \pm 1,1$	$38,3 \pm 3,0$

Примітки: ¹ – $p=0,015$ – у порівнянні між 1-ю групою та контролем; ² – $p=0,034$ – у порівнянні між 2-ю групою та контролем; ³ – $p=0,006$ – у порівнянні між 1-ю групою та контролем.

Як видно з таблиці 1, у пацієнтів обох груп з алергопатологією на тлі хронічної EBV-інфекції як в активній, так і в латентній фазах спостерігалися достовірно вищі рівні експресії антизапальної miR-146a на 19,3% ($p=0,015$) та на 9,1% ($p=0,034$) порівняно з контрольною групою. Хоча рівень miR-146a

у групі пацієнтів з активною фазою EBV-інфекції був в 1,1 разів вищим ніж у 2-й групі осіб, однак без достовірної різниці ($p > 0,05$) (рис. 2).

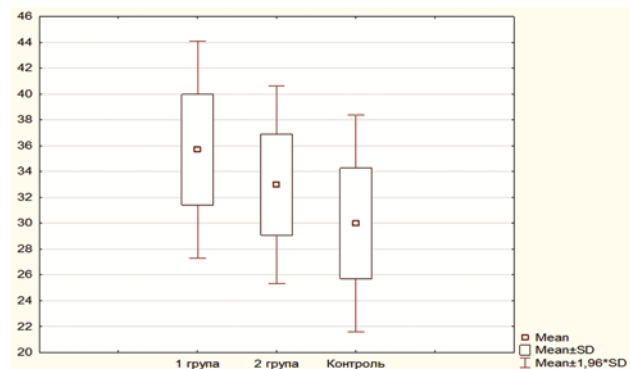


Рис. 2. Рівні експресії miR-146a у групах дослідження, n=46

Що стосується рівня експресії miR-155, то у пацієнтів з алергопатологією і активною фазою EBV-інфекції експресія даної мікроРНК виявлялася достовірно на 25,1% ($p=0,006$) вищою порівняно з контрольною групою. У той же час, достовірних відмінностей між рівнями miR-155 у пацієнтів 2-ї і контрольної груп не виявлялося. Подібно як й у випадку з miR-146a, рівень експресії miR-155 у пацієнтів з активною фазою EBV-інфекції був в 1,8 разів вищим, ніж у 2-й групі осіб ($p > 0,05$), (рис. 3).

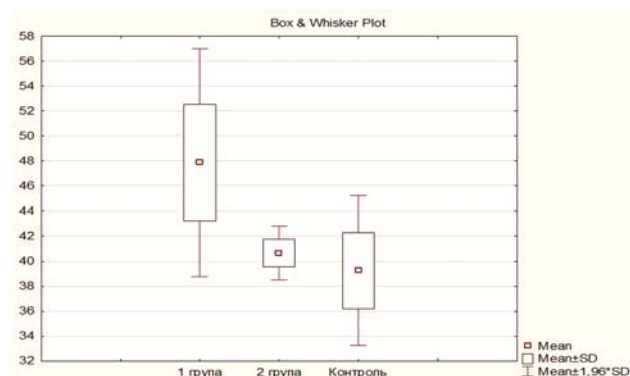


Рис. 3. Рівні експресії miR-155 у групах дослідження, n=46

Таким чином, ми виявили активацію експресії обох досліджуваних miRs у пацієнтів з алергопатологією і хронічною EBV-інфекцією, однак, якщо рівень miR-146 був більшим при активній і латентній фазах персистенції EBV порівняно з контролем, то достовірне збільшення експресії miR-155 виявлено лише у хворих з активною фазою персистенції EBV порівняно з контрольною групою осіб. Щодо порівняння між досліджуваними групами пацієнтів з алергопатологією на тлі EBV-інфекції, то хоча рівні як miR-146, так і miR-155 були вищими при

активній фазі EBV-інфекції порівняно з латентною, однак без достовірної різниці.

Обговорення отриманих результатів. Вірус Епштейна-Барра, потрапивши у людський організм, індукує експресію різноманітних клітинних miRNAs, зокрема miR-155, miR-21 або miR-146a [12]. У EBV-трансформованих клітинних лініях вірус вимикає експресію свого літичного гена і експресує лише обмежений набір «латентних» генів. Наприклад, більшість клітин, інфікованих EBV, знаходяться в латентному режимі III типу і експресують шість ядерних антигенів (EBNA1-6), три мембранно-асоційовані білки (LMP1, LMP2A, LMP2B) і некодуєчі EBER-1 і EBER-2 РНК. LMP1 є основним трансформуючим білком вірусу, діє як конститутивний активований рецептор сімейства TNF-рецепторів і активує різними способами експресію генів [2].

У роботі N. Motsch і співавторів було доведено, що кодований EBV онкопротеїн LMP1 стимулює експресію miR-146a через NFkB-залежний шлях [11]. Автори припустили, що індукція miR-146a грає роль у підтримці хронічної персистенції EBV в організмі людини шляхом модуляції вроджених імунних відповідей на вірус інфіковані клітини-господаря. У цій же роботі виявлено, що стимуляція експресії miR-155 при EBV-інфекції може бути результатом роботи інших від LMP1 вірусних генних продуктів.

Відомо, що ключову роль при вірусній інфекції відіграють цитотоксичні клітини набутого імунітету CD8+ лімфоцити. Експресія miR-146a помітно збільшується у CD8+ лімфоцитах після вірусних інфекцій, як це спостерігається у хворих на хронічний гепатит В: у цих пацієнтів рівні miR-146a у CD8+ клітинах корелювали з параметрами некротичного запалення [18]. Stat1 є важливою мішенню miR-146a в цих клітинах, і його націлювання зменшує продукцію антивірусних цитокінів і сприяє вірусній інфекції. Блокування *in vitro* miR-146a в CD8+ Т-лімфоцитах значно підвищувало вірусспецифічну активність Т-клітин. Ці спостереження підтримують роль miR-146a як негативного регулятора шляху IFN в Т-клітинах.

Натомість, дослідження, проведені в miR-155-дефіцитних мишей, показали, що оптимальна експресія miR-155 необхідна для ефекторних CD8+ Т-клітинних відповідей на вірусну інфекцію і рак [5]. З іншого боку, надекспресія miR-155 посилювала антивірусну, а також протипухлинну CD8 + Т-клітинну відповідь *in vivo* [3].

Опрацювавши дані наукової літератури, ми спробували пояснити результати даного дослідження. Зокрема: при ЕБВ інфекції в фазі латенції за рахунок експресії вірусом LMP1 підвищується продукція протизапальної miR146, що дозволяє

герпесвірусу даного типу переховуватися від імунного нагляду. Хоча при латентній фазі ЕБВ ми спостерігали підвищення рівнів miR155, однак були відсутні достовірні зміни порівняно з групою контролю. Це могло вказувати з одного боку на включення природжених протиінфекційних клітинних механізмів (за рахунок стимуляції miR155 прозапальних цитокінів), а з іншого боку на переважаючу експресію протизапальної miR146a для уникнення імунного нагляду. Таким чином, на нашу думку, за рахунок підвищення експресії miR146a у відповідь на вірусний LMP1 формується імунна толерантність ЕБВ при латентній фазі. У той же час, при активній фазі ЕБВ інфекції, за наявності копій вірусної ДНК у біологічних середовищах, відбувається значна активація запальної імунної відповіді за гуморальним типом, при якій уже підвищена експресія miR146a не здатна забезпечити толерантність до вірусу, що ми прослідковуємо в результатах дослідження: достовірне зростання антизапальної miR146a на тлі достовірного зростання прозапальної miR155.

Щодо алергії і miR-155, то науковці отримали дискусійні дані у своїх дослідженнях. Зокрема, у ранніх роботах, проведених Malmhäll et al. повідомлялось, що в miR-155-дефіцитних мишей був знижений рівень еозинофілів і гіперсекреції слизу в легенях, експериментально стимульованих алергеном, і що Th2 клітини і цитокіни з антизапальною активністю (IL-4, IL-5 і IL-13) також були знижені, що вказувало за порушення активації Th2 [9]. Цей результат викликав інтерес, оскільки він суперечив попередньому дослідженню Rodriguez et al. [13], де вказано, що відсутність експресії miR-155 сприяла поляризації та активації Th2. Malmhäll et al. пояснили цю невідповідність з різними клітинними лініями, які використовувалися у дослідженнях [45]. Група Rodriguez et al. виділяла CD4+ Т-клітини у miR-155-дефіцитних мишей, які поляризувалися в клітини Th2 *in vitro*, тоді як Th2 зразки Malmhäll et al. [9] були зібрані з алерген-інфікованих мишей з порушенням презентації антигену в дендритних клітинах (DC), що могло впливати на низхідні відповіді Th2 лімфоцитів. Ця невідповідність була потім частково підтверджена групою Okoye et al., які дійшли висновку, що miR-155 і miR-146a грають протилежні ролі в регуляції імунітету, ініційованого Th2 клітинами (алергічний і гельмінтний імунітет) [16]. Зрештою, науковці констатували, що відсутність miR-155 стимулює диференціювання клітин Th2 через IL-4, але інгібує DC-викликане диференціювання Th2 щодо алергії. Правильність висновків підтверджена тим, що при експериментальній БА miR-155-дефіцитні миші показали очевидне послаблення бронхіальної гіперреактивності, яка є

однією з домінуючих ознак астми [19]. Як виробництво слизу, так і запальні клітини, зокрема, еозинофіли, індуковані астмою, були значно зменшені в легенях miR-155-дефіцитних мишей порівняно з мишами дикого типу [9].

Останнім часом також запропоновано новий механізм, при якому miR-155 діє як ключовий позитивний регулятор в алерген-індукованому запаленні дихальних шляхів через вроджені лімфоїдні клітини 2 типу (ILC2s, раніше відомі як натуральні хелпери) та IL-33 [14]. ILC2s - тип Th2 цитокінів, що продукуються клітинами в слизовій оболонці дихальних шляхів [19]. Активізація ILC2s сприяє алергічному запаленню легень. miR-155-дефіцитні миші демонстрували зменшення IL-33-опосередкованого алергічного запалення і збільшення ILC2s [14]. Поряд з астмою, ефект miR-155 на алергію також був виявлений при atopічному дерматиті. Порівняно зі здоровими суб'єктами, miR-155 був гіперекспресований у пацієнтів з ураженням шкіри при atopічному дерматиті. При цьому гіперекспресія miR-155 виявлялась у кількох лініях імунних клітин, включаючи Т-клітини, DC, фібробласти і тучні клітини [8].

За даними дослідження, підвищення рівнів miR-155 у пацієнтів 1-ї групи асоціювалось з частішими проявами АД, полінозу з полісенсibilізацією. Причому, найвищі рівні miR-155 виявлені у пацієнтів з тяжкою формою АД в стадії загострення і гіпер IgE-синдромом.

У пацієнтів 2-ї групи також виявлені вищі рівні miR-155, хоча без достовірної різниці з контрольною групою, при цьому пацієнти 2-ї групи характеризувались наявністю пилкової алергії з бронхообструктивним синдромом в анамнезі, еозинофілією

в крові та назоцитогамі. На нашу думку, дисбаланс між miR-155 і miR-146a, яку EBV «створював» для забезпечення фази латентії, сприяв хронізації алергічного запального процесу. Зроблений нами висновок підтверджував дані Окоуе і колег про антагоністичну роль miR-155 і miR-146a у регуляції імунної відповіді, керованої Th2 [16].

Висновки. Підсумовуючи результати даної роботи можна зробити висновки, що хронічна ЕБВ-інфекція у пацієнтів з алергопатологією має різний вплив на рівень miR-155 і miR-146a залежно від фази вірусної персистенції. У латентній фазі ЕБВ використовує власні механізми латентії для уникнення імунної відповіді, що характеризуються підвищенням синтезом miR-155 і miR-146a порівняно з контрольною групою, однак протилежним вектором змін цих miRs з антагоністичними властивостями, порівняно з активною фазою. В активній фазі ЕБВ-інфекції даний напрямок змін лише посилювався, особливо на прикладі miR-155 і асоціювався з гострими проявами алергопатології. Збільшення експресії miR-155 ініціювало недостатньо ефективну протівірусну відповідь зі сторони як гуморального, так і клітинного імунітету, посилювало клітинно-опосередковане запалення, працюючи в унісон з miR-146a.

У перспективі подальших досліджень є вивчення ймовірного взаємозв'язку рівнів експресії miR-146a і miR-155 і цитокінового профілю, зокрема рівнями цитокінів з протівірусною активністю (IL12, IL1b, IL33, TNF- α , IFN- γ), регуляторних (IL10), антизапальних (IL4, IL5, IL9, IL13), а також з клінічним перебігом різних алергічних хвороб і впливу на них вірусу Епштейна-Барр як імунотропного.

References

1. Boldin MP, Taganov KD, Rao DS, Yang L, Zhao JL, Kalwani M, et al. miR-146a is a significant brake on autoimmunity, myeloproliferation, and cancer in mice. *The Journal of experimental medicine*. 2011; 208(6): 1189-201. PMID: 21555486. PMCID: PMC3173243. DOI: 10.1084/jem.20101823
2. Callegari S, Gastaldello S, Faridani OR, Masucci MG. Epstein-barr virus encoded microRNAs target sumo-regulated cellular functions. *FEBS J*. 2014; 281: 4935-50. PMID: 25205475. DOI: 10.1111/febs.13040
3. Dudda JC, Salaun B, Ji Y, Palmer DC, Monnot GC, Merck E, Boudousquie C, et al. MicroRNA-155 is required for effector CD8⁺ T cell responses to virus infection and cancer. *Immunity*. 2013; 38(4): 742-53. PMID: 23601686. PMCID: PMC3788592. DOI: 10.1016/j.immuni.2012.12.006
4. Esau D. Viral Causes of Lymphoma: The History of Epstein-Barr Virus and Human T-Lymphotropic Virus 1. *Virology: research and treatment*. 2017; 8: 1178122X17731772. PMID: 28983187. PMCID: PMC5621661. DOI: 10.1177/1178122X17731772
5. Gracias DT, Stelekati E, Hope JL, Boesteanu AC, Doering TA, Norton J, et al. The microRNA miR-155 controls CD8 (+) T cell responses by regulating interferon signaling. *Nature immunology*. 2013; 14(6): 593-602. PMID: 23603793. PMCID: PMC3664306. DOI: 10.1038/ni.2576
6. Grinde B. Herpesviruses: latency and reactivation - viral strategies and host response. *Journal of oral microbiology*. 2013; 5. PMID: 24167660. PMCID: PMC3809354. DOI: 10.3402/jom.v5i0.22766
7. Labbaye C, Testa U. The emerging role of MIR-146A in the control of hematopoiesis, immune function and cancer. *Journal of hematology and oncology*. 2012; 5: 13. PMID: 22453030. PMCID: PMC3342163. DOI: 10.1186/1756-8722-5-13

8. Liu WH, Kang SG, Huang Z, Wu CJ, Jin HY, Maine CJ, et al. A miR-155-Peli1-c-Rel pathway controls the generation and function of T follicular helper cells. *J Exp Med*. 2016; 213: 1901–19. PMID: 27481129. PMCID: PMC4995083. DOI: 10.1084/jem.20160204
9. Malmhäll C, Alawieh S, Lu Y, Sjostrand M, Bossios A, Eldh M, et al. MicroRNA-155 is essential for Th2-mediated allergen-induced eosinophilic inflammation in the lung. *J Allergy Clin Immunol*. 2014; 133: 1429–38. PMID: 24373357. DOI: 10.1016/j.jaci.2013.11.008
10. Mashima R. Physiological roles of miR-155. *Immunology*. 2015; 145(3): 323–33. PMID: 25829072. PMCID: PMC4479532. DOI: 10.1111/imm.12468
11. Motsch N, Pfuhl T, Mrazek J, Barth S, Grässer FA. Epstein-Barr virus-encoded latent membrane protein 1 (LMP1) induces the expression of the cellular microRNA miR-146a. *RNA Biol*. 2007; 4(3): 131–7. PMID: 18347435
12. Riley KJ, Rabinowitz GS, Yario TA, Luna JM, Darnell RB, Steitz JA. EBV and human microRNAs co-target oncogenic and apoptotic viral and human genes during latency. *The EMBO journal*. 2012; 31(9): 2207–21. PMID: 22473208. PMCID: PMC3343464. DOI: 10.1038/emboj.2012.63
13. Rodriguez A, Vigorito E, Clare S, Warren MV, Couttet P, Soond DR, et al. Requirement of bic/microRNA-155 for normal immune function. *Science*. 2007; 316(5824): 608–11. PMID: 17463290. PMCID: PMC2610435. DOI: 10.1126/science.1139253
14. O'Connell R, Kahn D, Gibson W, Round T, Schole R, Chaudhuri A, et al. MicroRNA-155 promotes autoimmune inflammation by enhancing inflammatory T cell development. *Immunity*. 2010; 33: 607–19. PMID: 20888269. PMCID: PMC2966521. DOI: 10.1016/j.immuni.2010.09.009
15. Okada H, Kohanbash G, Lotze MT. MicroRNAs in immune regulation--opportunities for cancer immunotherapy. *The international journal of biochemistry and cell biology*. 2010; 42(8): 1256–61. PMID: 20144731. PMCID: PMC2889234. DOI: 10.1016/j.biocel.2010.02.002
16. Okoye IS, Czesio S, Kistaki E, Roderick K, Coomes SM, Pelly VS, et al. Transcriptomics identified a critical role for Th2 cell-intrinsic miR-155 in mediating allergy and antihelminth immunity. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2014; 111: E3081–E3090. PMID: 25024218. PMCID: PMC4121777. DOI: 10.1073/pnas.1406322111
17. Paladini L, Fabris L, Bottai G, Raschioni C, Calin GA, Santarpia L. Targeting microRNAs as key modulators of tumor immune response. *Journal of experimental and clinical cancer research: CR*. 2016; 35: 103. PMID: 27349385. DOI: 10.1186/s13046-016-0375-2
18. Wang S, Zhang X, Ju Y, Zhao B, Yan X, Hu J, et al. MicroRNA-146a feedback suppresses T cell immune function by targeting Stat1 in patients with chronic hepatitis B. *J Immunol*. 2013; 191(1): 293–301. PMID: 23698745. DOI: 10.4049/jimmunol.1202100
19. Zech A, Ayata CK, Pankratz F, Meyer A, Baudiss K, Cicko S, et al. MicroRNA-155 modulates P2R signaling and Th2 priming of dendritic cells during allergic airway inflammation in mice. *Allergy*. 2015; 70(9): 1121–29. PMID: 25944053. DOI: 10.1111/all.12643
20. Zubchenko SO, Maruniak SR. Effects of herpesvirus infections on formation of allergy pathology. *East European Scientific Journal*. 2016; 1(10): 15–20.

УДК 616-056.3-06:[616.98:578.825.13]-07:577.216-07

ИССЛЕДОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ ЭПШТЕЙНА-БАРР ВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ НА УРОВЕНЬ ЭКСПРЕССИИ miR-146a И miR-155 У ПАЦИЕНТОВ С АЛЛЕРГОПАТОЛОГИЕЙ **Зубченко С. А., Марунык С. Р., Ломиковская М. П.**

Резюме. Вирус Эпштейна-Барр (EBV) способен к пожизненной персистенции в организме человека, в иммунокомпетентных клетках находится в латентной фазе и может реактивироваться в условиях воздействия различных экзо- и эндогенных неблагоприятных факторов. Специфическая тропность вируса к иммунокомпетентным клеткам может влиять на уровень экспрессии в них микроРНК (miR), которые являются активными регуляторами иммунного ответа. В данном исследовании проведена сравнительная оценка уровня экспрессии miR-146a и miR-155 в двух группах пациентов с аллергопатологией на фоне активной (1-я группа) и латентной (2-я группа) фаз хронической EBV-инфекции и контрольной группы здоровых лиц. Пациентам проводились клинические, общие лабораторные, инструментальные, специфические аллергологические, молекулярно-генетические исследования, цитологические исследования мазка отпечатка из слизистой полости носа. Кожные прик-тесты выполняли экстрактами аллергенов (Diater, Испания). Оценка функционального состояния легких проводилась на основании спирографии (Vitalograf ALPHA № AL011734, Германия). Клинический диагноз АР и / или БА определены по критериям ARIA (2016), GINA (2016-2017). Для определения общего и специфических IgE (sIgE) к аллергенам и специфическим антителам к EBV (EBNA - IgG, EBV - VCA - IgG) использовали метод иммуоферментного анализа с использованием тест систем "Euroimmun" (Германия) согласно инструкции фирмы производителя. Определения ДНК EBV в крови, слюне и слизистой задней стенки глотки выполняли методом

полимеразной цепной реакции (ПЛР) на диагностикумах "AmpliSens" (РФ) при использовании "Rotor Gene 6000" (Corbett Research, Австралия). Обнаружено, что в латентной фазе EBV использует собственные механизмы латенции для избежания иммунного ответа, которые характеризуются увеличением синтеза miR-155 и miR-146a по сравнению с контрольной группой, однако противоположным вектором изменений этих микроРНК с антагонистическими свойствами, по сравнению с активной фазой инфекции. В активной фазе EBV-инфекции данное направление изменений только усиливалось и ассоциировалось с острыми проявлениями аллергопатологии. Доказано, что хроническая EBV-инфекция у пациентов с аллергопатологией имеет различное влияние на уровень miR-155 и miR-146a в зависимости от фазы вирусной персистенции.

Ключевые слова: вирус Эпштейна-Барр, аллергические болезни, miR-155, miR-146a.

UDC 616-056.3-06:[616.98:578.825.13]-07:577.216-07

Investigation of Influence of Chronic Epstein - Barr Virus Infection on the Level of Mir-146A and Mir-155 Expression in Patients with Allergopathy

Zubchenko S. O., Maruniak S. O., Lomikovska M. P.

Abstract. Epstein-Barr (EBV) has the ability of long-life persistence in the human body; it exists in latent form in immunocompetent cells and can be reactivated under the influence of different exo- and endogenous unfavorable factors. Specific tropism of the virus to immunocompetent cells can influence their expression level of microRNA, which are active regulators of immune response.

The purpose of the study was to conduct a comparative assessment of miR-146A and miR-155 expression level.

Material and methods. The comparative assessment was conducted in two groups of patients with allergopathy in combination with active (1st group) and latent (2nd group) phases of chronic Epstein-Barr virus infection and control group of healthy individuals. Patients underwent clinical, general laboratory, instrumental, specific allergic, molecular genetic studies, cytological examination of the smear from the nasal mucosa. Skin tests were performed with allergen extracts (Diater, Spain). An assessment of the functional state of the lungs was performed on the basis of spinography (Vitalograph ALPHA No. AL011734, Germany). Clinical diagnosis of AR and / or BA was based on the criteria of ARIA (2016), GINA (2016-2017).

To determine the general and specific IgE (SIgE) to EBV (EBNA-IgG, EBV-VCA-IgG) antigens and specific antibodies, we used an immunoassay with the Euroimmun test system, Germany, according to the manufacturer's instructions. Determination of DNA of Epstein-Barr virus infection in blood, saliva and mucous membrane of the pharynx was performed the polymeric chain reaction method on AmpliSens diagnostic sets using Rotor Gene 6000 (Corbett Research, Australia).

Results and discussion. The study results showed that in latent phase, Epstein-Barr virus infection used own mechanisms of latency to avoid immune response, which was characterized by increased synthesis of miR-155 and miR-146A compared with control group. However, the opposite vector of changes of these microRNAs with antagonistic properties was observed compared with active phase. In active phase of Epstein-Barr virus infection, this direction of changes only intensified and was associated with acute manifestations of allergopathy. Patients in the 2nd group also showed higher levels of miR-155, although without a significant difference with the control group, while patients in the 2nd group were characterized by a history of pollen allergy with a history of broncho-obstruction syndrome, blood eosinophilia and nasocytogram. In our opinion, the imbalance between miR-155 and miR-146a, which Epstein-Barr virus infection created to provide a phase of lation, contributed to the chronicity of the allergic inflammatory process. Our conclusion confirmed the data of Okoye and colleagues about the antagonistic role of miR-155 and miR-146a in the regulation of the immune response administered by Th2.

Conclusions. The chronic Epstein-Barr virus infection in patients with allergopathy had different influence on miR-155 and miR-146A levels depending on the phase of virus persistence. The increase in the expression of miR-155 initiated an inadequate antiviral response from the side of both humoral and cellular immunity, enhanced cell-mediated inflammation, working unison with miR-146a.

Keywords: Epstein-Barr virus, allergic diseases, miR-155, miR-146A.

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

Стаття надійшла 17.03.2019 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs04.04.084

УДК 616.74+616.8]-009.17

Кальбус О. І.

ОЦІНКА ПОВСЯКДЕННОЇ АКТИВНОСТІ У ХВОРИХ НА МІАСТЕНІЮ

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

kalbus.dp@gmail.com

Мета роботи – вивчити зміни повсякденної активності у хворих на міастенію залежно від форми, імунологічного типу та класу захворювання.

За допомогою шкали повсякденної активності було проведено аналіз змін повсякденної активності у 182 дорослих хворих на міастенію залежно від клінічної форми, імунологічного типу захворювання, класу хвороби за MGFA (Myasthenia Gravis Foundation of America, 2001).

Серед обстежених хворих жінок – 128 (70,3 %), чоловіків – 54 (29,7 %) особи, співвідношення жінок до чоловіків склало 2,37:1. Медіана віку 52,0 (34,0; 65,0) років.

У хворих в загальній вибірці спостерігалось клінічно значиме зниження повсякденної активності (4 бали і вище). При цьому у хворих на очну форму рівень зниження повсякденної активності був незначним та не досягав рівня клінічного значення на відміну від групи хворих з генералізованою міастенією, де він був достовірно нижчим та клінічно значущим ($p < 0,001$).

У хворих з класом II міастенії за Myasthenia Gravis Foundation of America (легка м'язова слабкість) рівень зниження повсякденної активності також не досягав клінічно значущого рівня та статистично не відрізнявся від очної форми ($p = 0,998$).

Рівень повсякденної активності у хворих з класом III достовірно знижується, порівняно з показниками хворих з класом I (очна форма) та класом II ($p < 0,001$ відповідно).

Найнижчими показники повсякденної активності виявилися у хворих з класом IV, та достовірно відрізнялися від відповідних показників хворих з класами I-III ($p < 0,001$).

Методом рангової кореляції за Спірменом встановлено, що відповідні бали за шкалою повсякденної активності достовірно корелюють з наявністю антитіл до AchR ($p = 0,18$; $p < 0,05$) та з їх титром ($p = 0,43$; $p < 0,001$). Показники оцінки за шкалою повсякденної активності достовірно корелюють з класом міастенії за Myasthenia Gravis Foundation of America ($p = -0,32$; $p < 0,05$).

Наявність антитіл до рецепторів ацетилхоліну та їх титр, а також клас захворювання за Myasthenia

Gravis Foundation of America значно впливають на рівень повсякденної активності хворих на міастенію.

Ключові слова: міастенія, повсякденна активність, клас, підклас, антитіла.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дослідження виконано у рамках науково-дослідної роботи «Клініко-нейрофізіологічні особливості формування нейромедіаторних порушень в клініці нервових хвороб», № держ. реєстрації 0114U000929.

Вступ. Міастенія – відносно нечасте аутоімунне захворювання з невизначеною етіологією, що характеризується ураженням нервово-м'язових синапсів переважно внаслідок вироблення аутоантитіл до рецепторів ацетилхоліну (AchR) або до специфічного ферменту – м'язово-специфічної тирозин-кінази (MuSK). Внаслідок цього розвивається патологічна втомлюваність та слабкість скелетної мускулатури [2, 4-6].

В залежності від популяції, захворюваність на міастенію складає від 1,7 до 10,4 випадків на 100 тис. населення в рік, а в США досягає 20 випадків на 100 тис. населення в рік. Поширеність захворювання протягом останнього десятиліття зростає, головним чином у літніх людей, незважаючи на значний прогрес у діагностиці, лікувальних підходах та покращенні прогнозу захворювання в цілому [7-11].

У типових випадках, міастенія починається зі стомлюваності та слабкості екстраокулярної мускулатури. Пізніше (при генералізованій формі) з'являється патологічна стомлюваність та слабкість мускулатури кінцівок та/або бульбарних м'язів [5, 6].

На даний час в більшості країн світу використовують класифікацію міастенії за MGFA (Myasthenia Gravis Foundation of America, 2001), відповідно до якої виділяють 5 класів захворювання: клас I – очна форма; клас II-IV – генералізована, відповідно легка, помірна, виражена; клас V – генералізована, до неї відносять хворих, що потребують інтубації та/або штучної вентиляції легень. Класи II-IV розподіляються на 2 підкласи – А – з домінуванням слабкості та патологічної стомлюваності м'язів кінцівок; В – з домінуванням слабкості та патологічної

стомлюваності бульбарної та/або орофасіальної мускулатури. В той же час, дана класифікація, незважаючи на зручність та простоту використання, не завжди враховує індивідуальні прояви тих чи інших симптомів у кожного окремого хворого [5, 6, 12].

Міастенія, як і більшість хронічних захворювань, в цілому знижує якість життя хворих, що може бути пов'язаним з психоемоційними змінами, а також з обмеженням побутової, професійної, соціальної активності [1].

Ступінь змін повсякденної активності, проте їх вивчення є перспективним з метою покращення лікувальної тактики, а також поліпшення соціально-психологічної адаптації.

Метою даної роботи було вивчення змін повсякденної активності у хворих на міастенію залежно від форми, імунологічного типу та класу захворювання.

Матеріал та методи дослідження. Було обстежено 182 хворих на міастенію (з них 147 (80,8 %) пацієнти з генералізованою формою захворювання, 35 (19,2 %) – з очною), що знаходилися на стаціонарному лікуванні у відділенні неврології №1 КЗ «Дніпропетровська обласна лікарня імені Мечникова» або зверталися амбулаторно у період з 2014 по 2017 роки.

Клініко-неврологічне обстеження включало збір скарг, анамнезу захворювання та життя, неврологічне обстеження. Для оцінки клінічної форми міастенії використовували класифікацію MGFA. Для оцінки повсякденної активності використовували шкалу повсякденної активності (Activity of Daily Living – ADL).

Всім хворим визначали рівень антитіл до рецепторів ацетилхоліну (AChR) та м'язово-специфічної тирозин-кінази (MuSK) методом імуноферментного аналізу (ELISA), в т.ч. кількісно, а також визначали наявність антитіл до титину та SOX1 методом непрямой імунофлюорисценції. Зазначені обстеження проводилися на базі клініко-діагностичної лабораторії КЗ «Дніпропетровська обласна клінічна лікарня ім. І.І. Мечникова».

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 ЄС № 609 (від 24.11.1986 р.), наказів МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р., № 944 від 14.12.2009 р., № 616 від 03.08.2012 р. Кожен пацієнт підписував інформовану згоду на участь у дослідженні, і вжиті всі заходи для забезпечення анонімності пацієнтів.

Статистична обробка результатів дослідження проводилася за допомогою персонального комп'ютера з використанням методів параметричної та непараметричної статистики.

Результати дослідження та їх обговорення. Серед обстежених хворих переважали жінки – 128 (70,3 %), кількість чоловіків – 54 (29,7 %), співвідношення жінок до чоловіків – 2,37:1. У хворих на генералізовану форму захворювання визначено статистично значущо більшу частку чоловіків, порівняно з очною формою ($p=0,027$). Однак, статистично значущих розбіжностей у загальній структурі обстежених за статтю не виявлено між класами та підкласами захворювання ($p>0,05$) (табл. 1).

Таблиця 1 – Структура розподілу хворих за статтю, імунологічним типом та за класом міастенії (за MGFA)

Характеристики	Загальна вибірка	Очна форма Клас I	Генералізована форма										p*
			Всього	II–A	II–B	Клас II	III–A	III–B	Клас III	IV–A	IV–B	Клас IV	
Загальна кількість, n (%)	182 (100)	35 (19,2)	147 (80,8)	37 (20,3)	15 (8,2)	52 (28,6)	35 (19,2)	29 (15,9)	64 (35,2)	14 (7,7)	17 (9,3)	31 (17,0)	-
Стать, n (%)													
жінки	128 (70,3)	30 (85,7)	98 (66,7)	26 (70,3)	10 (66,7)	36 (69,2)	22 (62,9)	19 (65,5)	41 (64,1)	9 (64,3)	12 (70,6)	21 (67,7)	p ₁ =0,027 p ₂ =0,151 p ₃ =0,473
Чоловіки	54 (29,7)	5 (14,3)	49 (33,3)	11 (29,7)	5 (33,3)	16 (30,8)	13 (37,1)	10 (34,5)	23 (35,9)	5 (35,7)	5 (29,4)	10 (32,3)	
Виявлені антитіла, n(%)													
AchR-AB	124 (68,1)	16 (45,7)	108 (73,5)	27 (73,0)	8 (53,3)	35 (67,3)	27 (77,1)	20 (69,0)	47 (73,4)	13 (92,9)	13 (76,5)	26 (83,9)	p ₁ =0,002 p ₂ =0,006 p ₃ =0,015
MuSK-AB	16 (8,8)	0 (0)	16 (10,9)	2 (5,4)	4 (26,7)	6 (11,5)	0 (0)	7 (24,1)	7 (10,9)	0 (0)	3 (17,7)	3 (9,7)	p ₁ =0,087 p ₂ =0,235 p ₃ <0,001
TITIN	53 (29,1)	0 (0)	53 (36,1)	17 (46,0)	5 (33,3)	22 (42,3)	10 (28,6)	10 (34,5)	20 (31,3)	7 (50,0)	4 (23,5)	11 (35,5)	p ₁ <0,001 p ₂ =0,002 p ₃ =0,001
SOX1	10 (5,5)	0 (0)	10 (6,8)	2 (5,4)	0 (0)	2 (3,9)	1 (2,9)	5 (17,2)	6 (9,4)	1 (7,1)	1 (5,9)	2 (6,5)	p ₁ =0,240 p ₂ =0,239 p ₃ =0,084

Продовж. табл. 1

Характеристики	Загальна вибірка	Очна форма Клас I	Генералізована форма										p*
			Всього	II-A	II-B	Клас II	III-A	III-B	Клас III	IV-A	IV-B	Клас IV	
Середній рівень титру антитіл серед хворих у яких виявлено відповідні антитіла, Ме (25%; 75%)													
AchR-AB	4,05 (1,55; 6,55)	0,8 (0,6; 1,2)	4,8 (2,4; 7,05)	1,8 (0,9; 2,4)	2,2 (1,05; 3,3)	1,8 (0,9; 2,5)	4,8 (3,5; 8,1)	5,55 (4,45; 6,5)	5,4 (3,9; 6,6)	7,1 (5,4; 9,1)	9,7 (6,9; 10,2)	7,6 (6,1; 9,8)	p ₁ <0,001 p ₂ <0,001 p ₃ <0,001
MuSK-AB	6,0 (1,45; 6,95)	-	6,0 (1,45; 6,95)	1,45 (1,3; 1,6)	1,05 (0,85; 1,65)	1,25 (0,9; 1,6)	-	6,2 (5,9; 6,7)	6,2 (5,9; 6,7)	-	10,8 (9,9; 11,2)	10,8 (9,9; 11,2)	- - p ₃ <0,001

Примітки: * – розбіжності між групами за критерієм χ^2 , в тому числі з поправкою Йейтса при значеннях показника наближених до 0; p₁ – між формами міастенії; p₂ – між класами міастенії; p₃ – між I класом міастенії та підкласами II-IV класів генералізованої форми міастенії.

Вік усіх хворих на момент обстеження коливався від 18 до 83 років. Медіанний вік у обстежених хворих склав 52,0 роки з інтерквартильним інтервалом (34,0; 65,0). Розподіл віку у групах за формами захворювання, класами та підкласами міастенії та в цілому не описувався нормальним (Гаусовим) законом ($p < 0,05$ за критерієм Шапіро-Уїлка).

Результати імунологічного обстеження наведено у **таблиці 1**.

На підставі непараметричного дисперсійного аналізу Краскела-Уолліса (KW-H) між класами та підкласами міастенії за показниками MG-ADL визначено наявність статистично значущих розбіжностей ($p < 0,001$), що вказує на те, що хоча б одна з порівняних груп (підгруп) статистично значуще відрізняється від іншої(-ших). Для виявлення апостеріорних розбіжностей між класами та підкласами було проведено їх попарне порівняння за критерієм Данна. Результати обстеження за шкалами ADL наведено у **таблиці 2**.

Як видно з **таблиці 2**, у хворих в загальній вибірці спостерігалось клінічно значиме зниження повсякденної активності (4 бали і вище). При цьому у хворих на очну форму рівень зниження повсякденної активності був незначним та не досягав рівня клінічного значення на відміну від групи хворих з генералізованою міастенією, де він був достовірно нижчим та клінічно значущим ($p < 0,001$).

У хворих з класом II міастенії за MGFA (легка м'язова слабкість) рівень зниження повсякденної активності також не досягав клінічно значущого рівня та статистично не відрізнявся від очної форми ($p = 0,998$). Проте при аналізі показників між підкласом А та В класу II видно, що у хворих з підкласом В зниження повсякденної активності досягає клінічно значущого рівня, хоча показники між зазначеними підкласами й не відрізняються статистично ($p = 0,1$).

Рівень повсякденної активності у хворих з класом III достовірно знижується, порівняно з показниками хворих з класом I (очна форма) та класом II

Таблиця 2 – Рівень повсякденної активності та втомлюваності у обстежених хворих, Ме (25 %; 75 %)

Група дослідження	MG ADL (бали)
Загальна вибірка, n=182	5,0 (3,0; 8,0)
Очна форма (Клас I), n=35	3,0 (2,0; 3,0)
Генералізована форма, n=147	6,0 (4,0; 9,0)
p*	<0,001
II-A, n=37	3,0 (2,0; 4,0)
II-B, n=15	4,0 (2,0; 5,0)
Клас II, n=52	3,0 (2,0; 4,0)
III-A, n=35	6,0 (5,0; 11,0)
III-B, n=29	6,0 (6,0; 8,0)
Клас III, n=64	6,0 (6,0; 10,0)
IV-A, n=14	8,5 (6,0; 9,0)
IV-B, n=17	11,0 (10,0; 12,0)
Клас IV, n=31	10,0 (8,0; 1,0)
p**	p**<0,001 p _{I-II} =0,998; p _{I-III} <0,001; p _{I-IV} <0,001.
p***	p***<0,001 p _{I-III} =0,100; p _{I-IV} =0,100; p _{I-III} <0,001; p _{I-IV} <0,001; p _{I-IV} <0,001; p _{I-IV} <0,001; p _{IIA-IIIB} =0,100; p _{IIA-III} <0,001; p _{IIA-III} <0,001; p _{IIA-IV} <0,001; p _{IIA-IV} <0,001; p _{IIIB-III} =0,009; p _{IIIB-III} =0,039; p _{IIIB-IV} =0,005; p _{IIIB-IV} <0,001; p _{III-IV} =0,100; p _{III-IV} =0,985; p _{III-IV} =0,015; p _{III-IV} =0,925; p _{III-IV} =0,005; p _{IV-IV} =0,429.

Примітки: p* – розбіжності між формами міастенії за критерієм Манна-Уїтні (U); p** – розбіжності між класами міастенії та p*** – розбіжності між I класом міастенії та підкласами II-IV класів генералізованої форми міастенії за непараметричним дисперсійним аналізом Краскела-Уолліса (KW-H). Попарне порівняння груп відповідно до позначення класу/підкласу захворювання за критерієм Данна.

($p < 0,001$ відповідно). Це пов'язано з наростанням клінічних проявів (м'язової слабкості, втомлюваності), та, можливо, погіршенням психоемоційного стану. При цьому показники оцінки за шкалою ADL між підкласами А та В класу III статистично не відрізняються ($p = 0,1$).

Найнижчими показники повсякденної активності виявилися у хворих з класом IV, та достовірно відрізнялися від відповідних показників хворих з класами I-III ($p < 0,001$). Як і у хворих класів II та III, показники повсякденної активності в підкласах А та В класу IV статистично не відрізнялися ($p = 0,429$).

Таким чином, рівень повсякденної активності хворих знижується з наростанням ступеню клінічних проявів (а, отже, й класу за MGFA) (рис. 1).

Для більш глибокого аналізу факторів, що впливають на показники оцінки за шкалою QMG проведено деякі співставлення (методом рангової кореляції за Спірменом). Встановлено, що відповідні бали за шкалою ADL достовірно корелюють з наявністю антитіл до AchR ($\rho = 0,18$; $p < 0,05$) та з їх титром ($\rho = 0,43$; $p < 0,001$). При цьому не встановлено кореляційних зв'язків з наявністю або з титром антитіл до MuSK ($\rho = 0,11$; $p > 0,05$; $\rho = 0,13$; $p > 0,05$ відповідно), з наявністю антитіл до SOX1 ($\rho = 0,13$; $p > 0,05$) та наявністю антитіл до титину ($\rho = 0,07$; $p > 0,05$).

Показники оцінки за шкалою ADL достовірно корелюють з класом міастенії за MGFA ($\rho = -0,32$; $p < 0,05$). Не встановлено зв'язків між віком перших симптомів захворювання та показниками шкали ADL у загальній вибірці ($\rho = 0,03$; $p > 0,05$).

Отримані дані підтверджують те, що антитіла до рецепторів ацетилхоліну впливають не лише на розвиток патологічної втомлюваності та слабкості

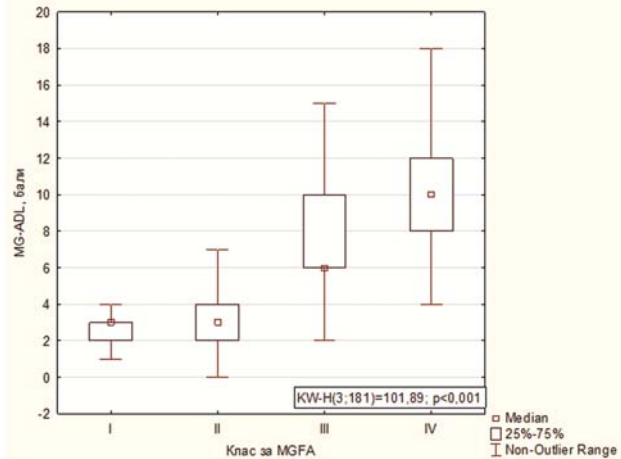


Рис. 1. Середні бали за шкалою повсякденної активності (MG-ADL) в залежності від класу захворювання (медіана, інтерквартильний розмах, діапазон усіх значень без викидів, KW-H – критерій Краскела-Уолліса)

при міастенії (як основний патогенетичний механізм при відповідному імунологічному типі міастенії), але й в значній мірі впливають на повсякденну активність хворих, що визначається як фізичними, так й психоемоційними змінами.

Висновки. Наявність антитіл до рецепторів ацетилхоліну та їх титр, а також клас захворювання за MGFA значно впливають на повсякденну активність хворих на міастенію.

Перспективи подальших досліджень. Враховуючи потенційний вплив психоемоційного стану пацієнтів на їх повсякденну активність, перспективним є вивчення змін повсякденної активності залежно від ступеню депресивних проявів та рівня тривоги у хворих на міастенію.

References

1. Kalbus O. Vyvchennya yakosti zhyttya ta tryvozhnosti u khvorykh na miastenyu (kliniko-paraklinichni spivstavlennya) [Study the quality of life and anxiety in patients with myasthenia (clinical-paraklinical comparison)]. *ScienceRise. Medical Science*. 2018; 3(23): 10-3. [Ukrainian] <https://doi.org/10.15587/2519-4798.2018.127557>
2. Kalbus OI. Kliniko-imunologichni spivstavlennya u khvorykh na miastenyu [Clinical and immunological comparisons in patients with myasthenia]. *Ukr journal medicine, biol and sport*. 2018; 3(1): 135-8. [Ukrainian] <https://doi.org/10.26693/jmbs03.01.135>
3. Kalbus O. Otsinka yakosti zhyttya u khvorykh na miastenyu [Assessment of quality of life in patients with myasthenia]. *ScienceRise. Medical Science*. 2018; 2(22): 24-7. [Ukrainian] <https://doi.org/10.15587/2519-4798.2018.124132>
4. Kulikova SL. Antytela k atsetylkholynovym retseptoram v dyagnostyke razlychnykh form myasteny [Antibodies to acetylcholine receptors in the diagnosis of various forms of myasthenia gravis]. *Neurology and Neurosurgery Eastern Europe*. 2014; 1(21): 73–82. [Russian]
5. Sanadze AG. *Myastenyia y myastenycheskye syndromy: Rukovodstvo* [Myasthenia gravis and myasthenic syndromes: a guide]. M: GEOTAR-Media; 2017. 256 p. [Russian]
6. Shkolnik VM, Kalbus AI, Baranenko AN, Pogorelov AV. Myastenyia: sovremennye podkhody k dyagnostyke y lechenyyu [Myasthenia gravis: modern approaches to diagnostic and treatment]. *Ukrainian Neurological Journal*. 2014; 2: 12–7. [Russian]
7. Andersen JB, Heldal AT, Engeland A, Gilhus NE. Myasthenia gravis epidemiology in a national cohort; combining multiple disease registries. *Acta neurologica Scandinavica. Suppl.* 2014; 198: 26-31. PMID: 24588503. <https://doi.org/10.1111/ane.12233>

8. Blum S, Lee D, Gillis D, McEniery DF, Reddel S, McCombe P. Clinical features and impact of myasthenia gravis disease in Australian patients. *Journal of Clinical Neuroscience*. 2015; 22(7): 1164–9. PMID: 26021730. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2015.01.022>
9. Breiner A, Widdifield J, Katzberg HD, Barnett C, Bril V, Tu K. Epidemiology of myasthenia gravis in Ontario, Canada. *Neuromuscular Disorders*. 2016; 26(1): 41–6. PMID: 26573434. <https://doi.org/10.1016/j.nmd.2015.10.009>
10. Breiner A, Young J, Green D, Katzberg HD, Barnett C, Bril V, Tu K. Canadian administrative health data can identify patients with myasthenia gravis. *Neuroepidemiology*. 2015; 44: 108–13. PMID: 25765451. <https://doi.org/10.1159/000375463>
11. Carr AS, Cardwell CR, McCarron PO, McConville J. A systematic review of population based epidemiological studies in Myasthenia Gravis. *BMC Neurology*. 2010; 10: 46. PMID: 20565885. PMCID: PMC2905354. <https://doi.org/10.1186/1471-2377-10-46>
12. Skeie GO, Apostolskib S, Evolic A, Gilhus NE, Illa I, Harms L, et al. Guidelines for treatment of autoimmune neuromuscular transmission disorders. *Eur J Neur*. 2010; 17(7): 893–902. PMID: 20402760. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2010.03019.x>

УДК 616.74+616.8]-009.17

ОЦЕНКА ПОВСЕДНЕВНОЙ АКТИВНОСТИ У БОЛЬНЫХ МИАСТЕНИЕЙ

Кальбус А. И.

Резюме. Цель работы – изучить изменения повседневной активности у больных миастенией в зависимости от формы и класса заболевания.

С помощью шкалы повседневной активности (шкала ADL) был проведен анализ изменений повседневной активности у 182 взрослых больных миастенией в зависимости от клинической формы, иммунологического типа заболевания, класса болезни по MGFA.

Результаты. Среди обследованных больных число женщин составило 128 (70,3%), мужчин – 54 (29,7%), соотношение женщин к мужчинам составило 2,37: 1. Медиана возраста 52,0 (34,0; 65,0) лет.

У больных в общей выборке наблюдалось клинически значимое снижение повседневной активности (по шкале ADL -4 балла и выше). При этом у больных с глазной формой уровень снижения повседневной активности был незначительным и не достигал уровня клинического значения в отличие от группы больных с генерализованной миастенией, где он был достоверно ниже и клинически значимым ($p < 0,001$).

У больных с классом II миастении по MGFA (легкая мышечная слабость) уровень снижения повседневной активности также не достигал клинически значимого уровня и статистически не отличался от показателей глазной формы ($p = 0,998$).

Уровень повседневной активности у больных с классом III миастении достоверно снижался по сравнению с показателями больных с классом I и классом II миастении ($p < 0,001$ соответственно).

Самыми низкими показатели повседневной активности оказались у больных с классом IV, они достоверно отличались от соответствующих показателей больных с классами I-III миастении ($p < 0,001$).

Методом ранговой корреляции по Спирмену установлено, что соответствующие баллы по шкале ADL достоверно коррелируют с наличием антител к AchR ($p = 0,18$; $p < 0,05$) и с их титром ($p = 0,43$; $p < 0,001$). Показатели оценки по шкале ADL достоверно коррелируют с классом миастении по MGFA ($p = -0,32$; $p < 0,05$).

Наличие антител к рецепторам ацетилхолина и их титр, а также класс заболевания по MGFA значительное влияние на повседневную активность больных миастенией.

Ключевые слова: миастения, повседневная активность, класс, подкласс, антитела.

UDC 616.74 + 616.8] -009.17

Evaluation of the Daily Living Activity in Patients with Myasthenia Gravis

Kalbus O. I.

Abstract. The purpose of the work was to study changes in daily activity in patients with myasthenia gravis depending on the clinical form, immunological type and class of the disease.

Material and methods. Using the activity of daily living scale, an analysis of changes in daily activity was performed in 182 adult patients with myasthenia depending on the clinical form, the immunological type of the disease, and the Myasthenia Gravis Foundation of America class of disease.

Results and discussion. Among the examined patients there were 128 (70.3%) women and 54 men (29.7%), the ratio of women to men was 2.37: 1. Median age was 52.0 (34.0; 65.0) years.

In patients in the general sample, there was a clinically significant decrease in daily activity (4 points and above). At the same time, in patients with ocular form, the level of decrease in daily activity was insignificant and

did not reach the level of clinical significance, in contrast to the group of patients with generalized myasthenia where it was significantly lower and clinically significant ($p < 0.001$).

Patients with Myasthenia Gravis Foundation of America class II myasthenia (mild muscle weakness) did not achieve a clinically significant level of daily activity decrease and their score did not differ statistically from the ocular form ($p = 0.998$).

The level of daily activity in patients with Myasthenia Gravis Foundation of America class III significantly decreases, compared to those of class I and class II ($p < 0.001$, respectively). This is due to an increase in clinical manifestations (muscle weakness, fatigue), as well as due to possible worsening of the psycho-emotional state. The activity of daily living scale scores between subclasses A and B of class III do not differ statistically ($p = 0.1$).

The lowest rates of daily activity were found in patients with Myasthenia Gravis Foundation of America class IV myasthenia, and significantly differed from the corresponding scores of patients with classes I-III myasthenia ($p < 0.001$). As in patients with grades II and III, the daily activity in subclasses A and B of class IV did not differ statistically ($p = 0.429$).

It was found that the level of daily activity of patients decreases with an increase in the degree of clinical manifestations (and, consequently, the class for Myasthenia Gravis Foundation of America).

When performing Spearman rank correlation, it was found out that the corresponding scores on the activity of daily living scale reliably correlated with the presence of antibodies to AchR ($p = 0.18$; $p < 0.05$) and their titer ($p = 0.43$; $p < 0.001$). However, no correlation relations existed with the presence or with the titre of antibodies to MuSK ($p = 0.11$; $p > 0.05$; $p = 0.13$; $p > 0.05$, respectively), with the presence of antibodies to SOX1 ($p = 0.13$; $p > 0.05$) and the presence of antibodies to titin ($p = 0.07$; $p > 0.05$). The daily living scale score reliably correlated with the Myasthenia Gravis Foundation of America class of myasthenia ($p = -0.32$; $p < 0.05$). There were no relationships between the age of the first symptoms and the activity of daily living scale scores in the total sample ($p = 0.03$; $p > 0.05$).

Conclusions. The obtained data confirmed that antibodies to acetylcholine receptors influence not only the development of pathological fatigue and weakness in myasthenia as the main pathogenetic mechanism in patients with the corresponding immunological type of myasthenia, but also may affect the daily activity of patients.

The presence of antibodies to acetylcholine receptors and their titres, as well as the Myasthenia Gravis Foundation of America class of disease, significantly affect the daily activity of patients with myasthenia gravis.

Keywords: myasthenia gravis, daily activity, class, subclass, antibodies.

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

Стаття надійшла 21.03.2019 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs04.04.090

УДК 616.381-002.1-085:615.456:616.005

Кравец О.В.

ГЕМОДИНАМИЧЕСКИЙ ПАТТЕРН ПРИ РЕСТРИКТИВНОМ РЕЖИМЕ ИНФУЗИОННОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ ВЫСОКОГО ХИРУРГИЧЕСКОГО РИСКА С ОСТРОЙ АБДОМИНАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ

ГУ «Днепропетровская медицинская академия МОЗ Украины»,

Кафедра анестезиологии, интенсивной терапии и медицины неотложных состояний ФПО,
Днепр, Украина

535951@ukr.net

Лечение острой абдоминальной патологии проводится в неотложном порядке, хирургическим методом и требует коррекции жидкостных нарушений.

Цель работы – проанализировать состояние центральной и периферической гемодинамики при рестриктивном режиме инфузионной терапии у больных высокого хирургического риска с острой абдоминальной патологией.

Было обследовано 50 больных с острой абдоминальной патологией, оперированных urgently в объеме лапаротомия. Определяли показатели центральной и периферической гемодинамики на протяжении 14 суток послеоперационного периода. Методом неинвазивной биоэлектрической реографии мониторным комплексом КМ-АР-01 «Диамант» V11.0 были определены показатели центральной гемодинамики: сердечный индекс, ударный объем, ударный индекс, общее периферическое сопротивление сосудов. Периферический перфузионный индекс оценивался по данным аппарата "+BIOMED".

Определяли восстановление до нормы ударного объема сердца, сердечного индекса, частоты сердечных сокращений с шестого часа после операции. В те же сроки отмечены нормальные значения ударного индекса и тканевой перфузии. Данные показатели сохранялись до конца наблюдения.

В открытом проспективном обсервационном исследовании оценивался периоперационный гемодинамический ответ при рестриктивном режиме инфузионной терапии у больных высокого хирургического риска с острой абдоминальной патологией.

Рестриктивный режим инфузионной терапии у больных высокого хирургического риска с неотложной патологией органов брюшной полости позволяет провести коррекцию объемного истощения путем поддержания нормодинамического типа кровообращения и тканевой перфузии на протяжении всего периода наблюдения.

Ключевые слова: ургентная лапаротомия, высокий хирургический риск, рестриктивный режим инфузионной терапии, центральная гемодинамика.

Связь работы с научными программами, планами, темами. Работа выполнена в рамках научно-исследовательской темы кафедры анестезиологии, интенсивной терапии и медицины неотложных состояний ФПО ГУ «Днепропетровская медицинская академия МОЗ Украины» «Органопротекторні технології у знеболюванні, інтенсивній терапії та невідкладних станах у хворих різних вікових категорій на догоспітальному та госпітальному етапах» (№ держ. реєстрації 0113U006504, ІН.01.14), та «Оптимізація та розробка нових органопротекторних технологій у знеболюванні та інтенсивній терапії у хворих різних вікових категорій» (№ держ. реєстрації 0118U006019).

Введение. Лечение острой абдоминальной патологии проводится в неотложном порядке, хирургическим методом и сочетается с высоким процентом послеоперационных осложнений – 52% и летальности – 45% [3, 4]. При этом отмечается постоянный и значительный рост числа больных пожилого возраста, для которых характерным является наличие сопутствующей патологии и снижение резервных способностей организма. Это в значительной мере увеличивает периоперационные риски возникновения неблагоприятных событий и смерти и относит данную категорию пациентов к группе высокого хирургического риска. Национальное конфиденциальное исследование результатов лечения и смертности (NCEPOD) пациентов хирургического профиля в Великобритании показало значительный уровень послеоперационной летальности у больных данного хирургического риска [2, 6, 7, 10]. Последний достигает 80% и связан со сложными жидкостными нарушениями, формирующими гемодинамическую нестабильность,

снижение тканевой перфузии и, как следствие, полиорганную дисфункцию. Одним из основных путей оптимизации лечения пациентов высокого хирургического риска с острой абдоминальной патологией является качественное и безопасное восполнение исходного объемного истощения [11]. Это обеспечивается инфузионной терапией (ИТ) [3, 5, 6, 8]. На сегодняшний день известно несколько режимов ИТ отличия которых заключены в объеме количестве используемых инфузионных сред. Рестриктивный (ограниченный) режим ИТ позволяет избежать применения чрезмерного объема инфузии и накопления жидкости в тканях, что снижает угрозу развития интерстициального отека, риски развития периоперационных осложнений и улучшает прогноз заболевания [5-12].

Цель исследования – провести анализ состояния центральной и периферической гемодинамики при рестриктивном режиме инфузионной терапии у больных высокого хирургического риска с острой абдоминальной патологией.

Материал и методы исследования. Было обследовано 50 больных с острой абдоминальной патологией, оперированных urgently в объеме лапаротомии, из них мужчин – 26 (52%), женщин – 24 (48%). Средний возраст пациентов составил 71 [Me - 60:75] лет.

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 и приняты все меры для обеспечения анонимности пациентов.

Хирургическая патология распределялась как: острая кишечная непроходимость (n=22), перфоративная язва желудка и двенадцатиперстной кишки (n=7), ущемленная грыжа (n=21).

Критерии включения: urgentная лапаротомия; возраст более 45 и менее 75 лет; степень объемного истощения более 10% и менее 30% [2]; степень хирургического риска – высокая (прогнозируемый процент возникновения послеоперационных осложнений и летальности 50% и более по шкале P-POSSUM) [5, 6]; степень анестезиологического риска по ASA - III; информированное согласие пациента на участие в исследовании.

Критерии исключения: плановые хирургические вмешательства; возраст менее 45 и более 75 лет; степень объемного истощения менее 10% и

более 30%; степень хирургического риска – легкая, средняя (прогнозируемый процент возникновения послеоперационных осложнений и летальности менее 50% по шкале P-POSSUM); желудочно-кишечные кровотечения; объем интраоперационной кровопотери выше I уровня по Брюсову; степень анестезиологического риска по ASA I-II-IV; отказ пациента от участия в исследовании.

Предоперационная подготовка больных проводилась в условиях отделения интенсивной терапии согласно протоколу Министерства охраны здоровья Украины № 297 (02.04.2010) [1]. Объем ИТ в 1-е сутки периоперационного периода учитывал предоперационный дефицит жидкости и суточную физиологическую потребность в ней, травматичность операции, интраоперационные и послеоперационные патологические потери (табл. 1) [2]. Инфузионная терапия состояла из сбалансированных кристаллоидных растворов.

Таблица 1 – Расчет объема инфузии при рестриктивном режиме ИТ

Режим инфузионной терапии	Степень объемного истощения	Количество жидкости в сутки (мл/кг*/сут)	Среднее скорость введения жидкости (мл/кг*/час)
Рестриктивный	20%	50±10	1,6-2,5

Примечание: кг* – идеальная масса тела у пациентов.

Общий расчетный объем инфузии мы вводили согласно этапам: спасения, оптимизации и стабилизации (табл. 2) [3]. Этап спасения длился на протяжении 1-го часа, соответствовал времени предоперационной подготовки и составлял 25% расчетного объема инфузии. Этап оптимизации продолжался на протяжении последующих 2-х часов и включал в себя интраоперационный период. На этом этапе мы вводили 25% расчетного объема инфузии и восполняли интраоперационные потери. На этапе стабилизации мы вводили оставшиеся расчетные 50% инфузионного объема, увеличивая его на объем определяемых патологических потерь, до конца первых суток лечения.

Таблица 2 – Расчет объема инфузии в зависимости от режима и этапа ИТ

Этап	Рестриктивный режим ИТ
Спасение (25% расчетного объема инфузии, 1 час)	10-15 мл/кг/час
Оптимизация (25% расчетного объема инфузии, 2-а часа)	5-7,5 мл/кг/час
Стабилизация (50% расчетного объема инфузии до окончания 1-х суток)	1,6-2,0 мл/кг/час

Этап **де-эскалации** начинали со 2-х суток послеоперационного периода путем комбинирования внутривенного и энтерального путей введения жидкости. Суточный объем жидкости включал физиологическую потребность и фактические патологические потери. На 2 сутки послеоперационного периода вода вводилась энтерально со скоростью 20 мл/час, с 3 суток – до 40 мл/час, с максимальным объемом до 70 мл/час. Объем внутривенной инфузии сокращался соответственно тому же энтеральному. Противопоказанием к введению жидкости энтерально являлось наличие остаточного объема желудка более 300 мл за 6 часов.

Мы изучали такие клинические показатели гемодинамики как частота сердечных сокращений (ЧСС), систолическое (САД) и диастолическое (ДАД) артериальное давление, центральное венозное давление (ЦВД). Расчет среднего артериального давления (СрАД) мы проводили по формуле 1 [7]:

$$(1) \text{СрАД} = (2(\text{ДАД}) + \text{САД}) / 3,$$

где ДАД – это диастолическое давление, а САД – систолическое давление.

Методом неинвазивной биоэлектрической реографии мониторным комплексом КМ-АР-01 «Диамант» V11.0 мы определяли показатели центральной гемодинамики: сердечный индекс (СИ), ударный объем (УО), ударный индекс (УИ), общее периферическое сопротивление сосудов (ОПСС). Периферический перфузионный индекс (ППИ) мы оценивали по данным аппарата "BIOMED" [8].

Изучаемые показатели, измеренные на здоровых добровольцах (n=40), мы принимали за значенные нормы.

Точки контроля: до операции; 6-й час периоперационного периода; 1-е, 2-е, 3-и, 5-е, 7-е и 14-е сутки после операции.

Проспективное обсервационное исследование длилось с января 2016 года по декабрь 2018 года

после одобрения этической комиссией ГУ «ДМА» МОЗУ. Статистический анализ результатов проведен пакетом MSExcel 2007, Statistica 6. Результаты представлены $M \pm m$, статистически достоверным принимался уровень $p < 0.05$.

Результаты исследования и их обсуждение.

Анализ состояния больных с острой абдоминальной патологией высокого хирургического риска на момент поступления в отделение интенсивной терапии установил исходное снижение УО сердца на 23% ($p < 0.05$) от нормы. Это формировало умеренно гиподинамический тип кровообращения, не смотря на значительное напряжение приспособительных сердечно-сосудистых реакций. Значения СИ составляли 87% ($p < 0.05$) нормы на фоне значительного ее превышения показателей ОПСС и ЧСС – на 84% ($p < 0.05$) и 45% ($p < 0.05$) соответственно. Это сохраняло тканевую перфузию и поддерживало супранормальные увеличение СрАД на 35% ($p < 0.05$) от нормы (табл. 3).

Через 6 часов от начала проведения ИТ в рестриктивном режиме мы определяли формирование нормодинамического типа кровообращения. Так, показатели СИ, УО и ЧСС соответствовали нормальным значениям на фоне увеличения ОПСС на 32% ($p < 0.05$) от нормы. При этом, восстановление показателей УИ и тканевой перфузии сопровождалось сохранением клинических гемодинамических показатели ЦВД и СрАД в границах нормы (табл. 3).

На 1-е сутки после операции мы отмечали стабилизацию показателей системной гемодинамики у пациентов при рестриктивном режиме ИТ (табл. 3). Нормодинамический тип кровообращения, УО и СИ не отличались от нормы, по-прежнему сопровождался незначительно увеличенным периферическим сосудистым тонусом на 12% ($p < 0.05$) от нормы. При этом, тканевая перфузия сохранялась, что подтверждалось значениями

Таблица 3 – Показатели центральной и периферической гемодинамики при рестриктивном режиме ИТ у больных высокого хирургического риска с острой абдоминальной патологией

Показатель	Норма	Исходно	6 часов	1 сутки	2 сутки	3 сутки	5 сутки	7 сутки	14 сутки
ЧСС (уд ⁻¹)	74	108 ± 2,8*	72 ± 2,3 [†]	80 ± 3,5* [†]	86 ± 3,3 [†]	82 ± 2,4* [†]	92 ± 3,3* [†]	74 ± 2,2 [†]	78 ± 2,3
УО (мл)	80	70 ± 7,9* [†]	76 ± 3,7	81 ± 2,3	75 ± 3,5	73 ± 2,9* [†]	70 ± 3,7*	75 ± 3,4*	76 ± 2,3
УИ (мл/м ²)	52	30.5 ± 4,1*	56.1 ± 1,4 [†]	56.7 ± 2,1	54.2 ± 2,1	51.1 ± 1,3	49.8 ± 0,9	51.2 ± 2,3	56.1 ± 2,0 [†]
СИ (л/мин/м ²)	3.9	3.3 ± 0,1*	3.9 ± 0,2	3.7 ± 0,1	3.9 ± 0,1	3.7 ± 0,1	3.4 ± 0,1* [†]	3.6 ± 0,1*	3.7 ± 0,1 [†]
СрАД (мм.рт.ст.)	80	108 ± 2,0*	90 ± 2,3 [†]	86 ± 2,2	84 ± 2,2	80 ± 1,1	71 ± 1,3* [†]	76 ± 2,1	74 ± 2,1
ОПСС (дин×с/см ⁵)	1279	2357 ± 340*	1700 ± 110* [†]	1442 ± 90* [†]	1573 ± 102*	2054 ± 104* [†]	1768 ± 113* [†]	1663 ± 146*	1342 ± 103 [†]
ЦВД (мм.рт.ст.)	4.4	1.8 ± 0,03*	4.8 ± 0,1 [†]	4.2 ± 0,1	4.4 ± 0,2 [†]	4.8 ± 0,1 [†]	3.4 ± 0,2* [†]	4.4 ± 0,3 [†]	4.9 ± 0,2
ППИ (абс.зн.)	1.5	1.3 ± 0,03*	2.8 ± 0,1	2.3 ± 0,1	2.2 ± 0,2	1.8 ± 0,1* [†]	2.1 ± 0,1 [†]	2.9 ± 0,1 [†]	2.7 ± 0,2

Примечания: * - $p < 0.05$ в сравнении с нормой, [†] - $p < 0.05$ в сравнении с предыдущим этапом наблюдения.

УИ и ППИ, находящимися в границах нормы. Достоверных отличий изучаемых показателей на 3 сутки послеоперационного периода мы не обнаружили.

На 5-е сутки наблюдения мы отмечали формирование относительно гиподинамического типа кровообращения, когда значения СИ составляли 87% ($p < 0.05$) нормы, УО – 89% ($p < 0.05$) нормы, на фоне умеренных тахикардии и вазоспазма. Показатели ЧСС превышали норму на 24% ($p < 0.05$), ОПСС – на 34% ($p < 0.05$). При этом нарушения тканевой перфузии не было, что подтверждалось нормальными значениями ППИ и УИ. Клинические гемодинамические показатели были стабильными.

С 7-х суток наблюдения описанные гемодинамические изменения регрессировали и к 14-м послеоперационным суткам не отличались от нормы.

Обсуждение полученных результатов. В открытом проспективном обсервационном исследовании, длившемся с января 2016 года по декабрь 2018 года оценивали периоперационный гемодинамический ответ при рестриктивном режиме инфузионной терапии у больных высокого хирургического риска с острой абдоминальной патологией. Периоперационная инфузионная терапия в ургентной хирургии направлена прежде всего на

восполнение дефицита внеклеточной жидкости - объемного истощения, которое сопровождается гемодинамической нестабильностью и нарушением тканевой перфузии [3, 4]. Установлено восстановление нормодинамического типа кровообращения при ограничительном режиме инфузионной терапии уже с 6-го часа периоперационного периода при восстановлении клинических гемодинамических показателей до нормы. В отличие от данных, приведенных в отчете RELIEF, у больных не отмечались нарушения тканевой перфузии весь периоперационный период [5].

Выводы. Рестриктивный режим ИТ у больных высокого хирургического риска с неотложной патологией органов брюшной полости позволяет провести коррекцию объемного истощения путем:

- поддержания нормодинамического типа кровообращения весь период наблюдения;
- сохранения тканевой перфузии с 1-х по 14-е сутки послеоперационного периода.

Перспективы дальнейших исследований. В дальнейшем планируется проведение сравнительного анализа целенаправленной инфузионной терапии у больных с острой хирургической патологией, а также оптимизация периоперационного периода.

References

1. Bereznytskyi YaS, Boyko VV, Brusnitsyna MP, et al. *Standarty orhanizatsiyi ta profesiyno oriyentovani protokoly nadannya nevidkladnoi dopomohy khvorym z khirurhichnoyu patolohiyeyu orhaniv zhyvota (vidomcha instruktsiya)*. Ed by YaS Bereznytskyi. Dnipro: Dnipro-VAL; 2008. 256 p. [Ukrainian]
2. Update to the high-risk patient released by RCS England. NELA Project Team. Fourth Patient Report of the National Emergency Laparotomy Audit RCoA/Iain Anderson[et al.]; *Healthcare Quality Improvement Partnership as part of the National Clinical Audit Programme on behalf of NHS England and the Welsh Government, UK*. Produced by the Publications Department Royal College of Anaesthetists, London, 2018. 135 p.
3. Murray D. Improving outcomes following emergency laparotomy. *Anaesthesia*. 2014; 69: 300-5. doi: 10.1111/anae.12620
4. Hoste EA, Maitland KC, Brudney CS, Mehta R, Vincent JL, Yates D, et al. Four phases of intravenous fluid therapy: a conceptual model. *British Journal of Anaesthesia*. 2014; 113(5): 740-7. PMID: 25204700. DOI: 10.1093/bja/aeu300
5. Myles P, Bellomo R, Corcoran T, Forbes A, Wallace S, Peyton P, et al. Restrictive versus liberal fluid therapy in major abdominal surgery (RELIEF): rationale and design for a multicentre randomised trial Restrictive versus liberal fluid therapy in major abdominal surgery (RELIEF): rationale and design for a multicentre randomised trials. *BMJ Open*. 2017; 7(3): 153-61. PMID: 28259855. PMCID: PMC5353290. DOI: 10.1136/bmjopen-2016-015358
6. Carlisle JB. Risk prediction models for major surgery: composing a new tune. *Anaesthesia*. 2019; 74(Suppl 1): 7-12. PMID: 30604421. DOI: 10.1111/anae.14503
7. Oliver CM, Walker E, Giannaris S, Grocott MPW, Moonesinghe SR. Risk assessment tools validated for patients undergoing emergency laparotomy: a systematic review. *BJA: British Journal of Anaesthesia*. 2015; 115(6): 849-60. doi: 10.1093/bja/aev350
8. Klijn E, Marit HN, Lima A, Bakker J, van Bommel J, Groeneveld AB. Tissue perfusion and oxygenation to monitor fluid responsiveness in critically ill, septic patients after initial resuscitation: a prospective observational study. *Anaesthesia*. 2015; 29: 707-12. PMID: 25599945. PMCID: PMC4621708. DOI: 10.1007/s10877-014-9653-8
9. Boland MR, Noorani A, Varty K, Coffey JC, Agha R, Walsh SR. Perioperative fluid restriction in major abdominal surgery: systematic review and meta-analysis of randomized, clinical trials. *World J Surg*. 2013; 37: 1193-202. PMID: 23463399. DOI: 10.1007/s00268-013-1987-8
10. Intravenous fluid therapy in adults in hospital: clinical guideline CG174. London: National Institute for Health and Care Excellence, 2017. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg174>
11. Corcoran T, Rhodes JE, Clarke S, Myles PS, Ho KM. Perioperative fluid management strategies in major surgery: a stratified meta-analysis. *Anesth Analg*. 2012; 114: 640-51. PMID: 22253274. DOI: 10.1213/ANE.0b013e318240d6eb
12. Zhu ACC, Agarwala A, Bao X. Perioperative Fluid Management in the Enhanced Recovery after Surgery (ERAS). *Clinics in Colon and Rectal Surgery*. 2019; 32(02): 114-20. doi: 10.1055/s-0038-1676476

УДК 616.381-002.1-085:615.456:616.005

ГЕМОДИНАМІЧНИЙ ПАТТЕРН ПРИ РЕСТРИКТИВНОМУ РЕЖИМІ ІНФУЗІЙНОЇ ТЕРАПІЇ ХВОРИХ ВИСОКОГО ХІРУРГІЧНОГО РИЗИКУ З ГОСТРОЮ АБДОМІНАЛЬНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ
Кравець О. В.

Резюме. Лікування гострої абдомінальної патології проводиться в невідкладному порядку, хірургічним методом і вимагає корекції рідинних порушень.

Мета – провести аналіз стану центральної і периферійної гемодинаміки при рестриктивному режимі інфузійної терапії у хворих високого хірургічного ризику з гострою абдомінальною патологією.

Було обстежено 50 хворих з гострою абдомінальною патологією, оперованих ургентно в обсязі лапаротомія. Визначали показники центральної та периферійної гемодинаміки протягом 14 діб післяопераційного періоду. Методом неінвазивної біоелектричної реографії моніторним комплексом КМ-АР-01 «Діамант» V11.0 були визначені показники центральної гемодинаміки: серцевий індекс, ударний обсяг, ударний індекс, загальний периферійний опір судин. Периферійний перфузійний індекс оцінювали за даними апарату "+ BIOMED". У відкритому проспективному обсерваційному дослідженні оцінювали періопераційну гемодинамічну відповідь при рестриктивному режимі інфузійної терапії у хворих високого хірургічного ризику з гострою абдомінальною патологією. Визначали відновлення до норми ударного об'єму серця, серцевого індексу, частоти серцевих скорочень з шостої години після операції. У ті ж терміни відзначені нормальні значення ударного індексу і тканинної перфузії. Дані показники зберігалися до кінця спостереження. Рестриктивний режим інфузійної терапії у хворих високого хірургічного ризику з невідкладною патологією органів черевної порожнини дозволяє провести корекцію об'ємного виснаження шляхом підтримки нормодинамічного типу кровообігу і тканинної перфузії весь період спостереження.

Ключові слова: ургентна лапаротомія, високий хірургічний ризик, рестриктивний режим інфузійної терапії, центральна гемодинаміка.

UDC 616.381-002.1-085:615.456:616.005

Hemodynamic Pattern of Restrictive Regimen of Infusion Therapy in High Surgical Risk Patients with Acute Abdominal Pathology
Kravez O. V.

Abstract. Treatment of the acute abdominal pathology is carried out as a matter of urgency, surgically, and requires correction of fluid disorders. At the same time, there is a constant and significant increase in the number of elderly patients, who are characterized by a concomitant pathology and a decrease in the reserve capacity of the organism. This significantly increases the perioperative risk of adverse events and death, and classifies this category of patients as a high surgical risk group.

The purpose of the study was to analyze the state of central and peripheral hemodynamics in restrictive mode of infusion therapy in patients with high surgical risk of acute abdominal pathology.

Material and methods. The prospective observational study lasted from January 2016 to December 2018 after approval by the Ethical Commission of the State Institution "Dnipro Medical Academy" of the Ministry of Health Care of Ukraine. We examined 50 patients with acute abdominal pathology with the degree of volume depletion of more than 10% and less than 30%. The patients were operated urgently in the amount of laparotomy. The indices of central and peripheral hemodynamics were determined during 14 days of the postoperative period.

Results and discussion. At the time of admission, we determined the initial moderately hypodynamic type of blood circulation combined with tachycardia and vasospasm. Perioperative infusion therapy in emergency surgery was primarily aimed at filling the deficit of extracellular fluid and volume depletion, which was accompanied by hemodynamic instability and impaired tissue perfusion. Recovery to the normal stroke volume of the heart, cardiac index, heart rate was determined six hour after the operation. We also noted normal values of the shock index and tissue perfusion. This persisted until the end of the observation. In contrast to the data presented in the RELIEF report, we did not observe the entire perioperative period in patients with disorders of tissue perfusion.

Conclusions. The restrictive infusion therapy regimen in patients with high surgical risk and emergency pathology of the abdominal organs allows correcting volumetric depletion by maintaining the normodynamic type of blood circulation and tissue perfusion throughout the observation period.

Keywords: urgent laparotomy, restrictive regime infusion therapy, central hemodynamic, high surgical risk.

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

Стаття надійшла 14.03.2019 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs04.04.095

УДК 616-001-031.14-056.257-078:57.083.3

Кучерявченко В. В., Волкова Ю. В., Шарлай К. Ю.

ДИНАМІКА МАРКЕРІВ ТРОМБОЦИТАРНОЇ ЛАНКИ ГЕМОСТАЗУ У ХВОРИХ З ПІДВИЩЕНИМ ІНДЕКСОМ МАСИ ТІЛА ПРИ ПОЛІТРАВМІ

Харківський національний медичний університет, Україна

vvk33@ukr.net

Система гемостазу є однією із швидкореагуючих систем організму. Зміни її функціонального стану, що виникають під впливом різноманітних подразників, зокрема, політравми розглядаються як прояви реакції, що спрямована на збереження гомеостазу. Слід зауважити, що у хворих з ожирінням може відзначатися як підвищення коагуляції, так і порушення процесів фібринолізу. Центральне місце в цих процесах займають тромбоцити.

Тому метою нашої роботи був аналіз динаміки маркерів тромбоцитарної ланки гемостазу у хворих з підвищеним індексом маси тіла при політравмі. Було проведено дослідження комплексної гемостазіограми у 224 пацієнтів з підвищеним індексом маси тіла протягом місяця перебування у стаціонарі з діагнозом «Політравма» і на 360-у контрольну добу амбулаторного візиту, яке включало вивчення показників клітинної ланки гемостазу: кількість тромбоцитів, АДФ-агрегація, ристоміцин-агрегація.

Пацієнти мали однакову тяжкість стану на момент надходження за шкалою APACHE II $14 \pm 5,8$ балів і були розподілені на 3 стратифіковані клінічні групи в залежності від стартових цифр антропометричних показників та індексу маси тіла. Так в I групу увійшли 88 пацієнтів з індексом маси тіла на момент надходження до $29,9 (26,1 \pm 3,1)$; в II групу – 84 хворих з індексом маси тіла на момент надходження до $30,0 - 39,9 (35,2 \pm 3,8)$; у III групу – 52 хворих з індексом маси тіла на момент надходження до $>40,0 (46,2 \pm 5,8)$.

Кількість тромбоцитів протягом нашого дослідження в залежності від ІМТ на момент надходження хворих до стаціонару змінювалася неоднозначно. Відзначалося поступове збільшення їх кількості – з 14-ї по 30-у добу був виявлений гіпертромбоцитоз, $312,7 \pm 10,2 \cdot 10^9/\text{л}$ і $351,6 \pm 16,4 \cdot 10^9/\text{л}$ відповідно, який змінювався розвитком тромбоцитопенії в строки до 1 року з моменту отримання політравми.

Так в посттравматичний період агрегаційні властивості тромбоцитів були інтенсивно змінені у всіх обстежених хворих. В групі I ($\text{ІМТ} \leq 29,9$) цей процес був найменш виражений: виявлено укорочення

часу агрегації при стимуляції ристоміцином на 25% з 1-ї по 3-ю добу. Пізніше визначалося незначне подовження – на 10% на 14-у добу при стимуляції АДФ і ристоміцином, потім показник повністю відновлювався.

Всі ці дані свідчили про інтенсивну функціональну зацікавленість тромбоцитів і їх індивідуальне реагування на травму в залежності від супутньої патології і тяжкості політравми.

Ключові слова: тромбоцитарна ланка гемостазу, підвищений індекс маси тіла, політравма.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота виконана в межах НДР кафедри медицини невідкладних станів, анестезіології та інтенсивної терапії ХНМУ «Вибір методів знеболення та інтенсивної терапії у пацієнтів з синдромом системної запальної відповіді», № держ. реєстрації 0116U005232.

Вступ. Система гемостазу є однією із швидкореагуючих систем організму. Зміни її функціонального стану, що виникають під впливом різноманітних подразників, зокрема, політравми розглядаються як прояви реакції, що спрямована на збереження гомеостазу [1]. При цьому характер порушень, що розвиваються, може бути як пристосувальним так і патологічним [2].

Слід зауважити, що у хворих з ожирінням може відзначатися як підвищення коагуляції, так і порушення процесів фібринолізу [3]. У хворих з підвищеним індексом маси тіла (ПІМТ) через значне збільшення жирової маси відзначається порушення функції ендотелію: порушення дилатації і проліферації судин, порушення процесів тромбоутворення, фібринолізу, порушення протизапальних і антиоксидантних функцій [4, 5].

В останні роки підтверджено, що порушення ліпідних і вуглеводних обмінних процесів, що супроводжують ПІМТ, часто поєднуються з аномаліями системи тромбоутворення/фібринолізу. Так підвищений рівень фібриногена виявляється в багатьох випадках при поєднанні ПІМТ і гіперінсуліне-

мії, а при поєднанні ПІМТ з цукровим діабетом 2 типу має місце підвищення активності фактора VII згортання крові [6].

Відомо, що клітинний гемостаз – це агрегація формених елементів крові між собою, адгезія - приклеювання їх до судинної стінки або іншої поверхні і вивільнення із формених елементів факторів, що сприяють активізації плазматичного гемостазу [7]. Центральне місце в цих процесах займають тромбоцити.

У пацієнтів з політравмою на фоні ПІМТ перебіг травматичної хвороби ускладнюється у зв'язку з наявністю зайвої ваги, що вимагає особливої уваги.

Метою даної роботи був аналіз динаміки маркерів тромбоцитарної ланки гемостазу у хворих з підвищеним індексом маси тіла при політравмі.

Матеріал та методи дослідження. Було проведено дослідження комплексної гемостазіограми у 224 пацієнтів з ПІМТ протягом місяця перебування у стаціонарі з діагнозом «Політравма» і на 360-у контрольну добу амбулаторного візиту, яке включало вивчення показників клітинної ланки гемостазу: кількість тромбоцитів, АДФ-агрегація, ристоміцин-агрегація.

Пацієнти мали однакову тяжкість стану на момент знаходження за шкалою APACHE II $14 \pm 5,8$ балів і були розподілені на 3 стратифіковані клінічні групи в залежності від стартових цифр антропометричних показників та ІМТ. Так в I групу увійшли 88 пацієнтів з ІМТ на момент надходження до $29,9$ ($26,1 \pm 3,1$); в II групу – 84 хворих з ІМТ на момент надходження до $30,0 - 39,9$ ($35,2 \pm 3,8$); у III групу – 52 хворих з ІМТ на момент надходження до $>40,0$ ($46,2 \pm 5,8$). Контрольну групу склали 60 добровольців. Дослідження проводилося на 1, 3, 7, 14, 30 та 360 добу від моменту отримання політравми.

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

Для обробки отриманих даних використовували методи параметричної статистики. Для можливості використання критерія Ст'юдента обчислювали критерій Фішера-Снедекора – відношення більшої дисперсії до меншої. Для з'ясування зв'язку між окремими параметрами застосовували кореляційний аналіз.

Результати дослідження. Кількість тромбоцитів протягом нашого дослідження в залежності від

ІМТ на момент надходження хворих до стаціонару змінювалася неоднозначно. Так у хворих групи I (ІМТ $\leq 29,9$) у всі строки обстеження рівень тромбоцитів в крові не виходив за межі фізіологічних значень (рис. 1, табл. 1).

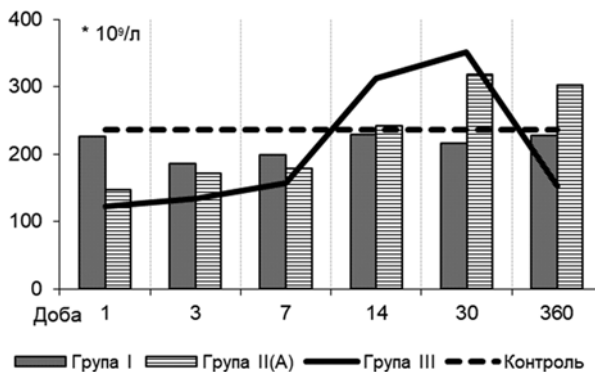


Рис. 1. Динаміка рівня тромбоцитів при травматичній хворобі у хворих з ПІМТ

В групі II (ІМТ $30,0 - 39,9$) визначено вірогідне їх зниження в перший тиждень захворювання в середньому на 30-35% в порівнянні з контролем. В подальшому їх динаміка мала позитивний напірок. З 30-ї по 360-у добу обстеження кількість тромбоцитів у даних пацієнтів була близько верхньої межі нормальних значень – на 30% вище контролю (рис. 1, табл. 1).

У хворих групи III (ІМТ $\geq 40,0$) тромбоцитопенія в перший тиждень перебування у стаціонарі була також досить виражена. Мінімальна їх кількість визначалася з 1-ї по 3-ю добу і складала $122,9 \pm 15,3 \cdot 10^9/\text{л}$ і $134,2 \pm 8,1 \cdot 10^9/\text{л}$ відповідно ($p < 0,05$). В подальшому відзначалося поступове збільшення їх кількості – з 14-ї по 30-у добу був виявлений гіпертромбоцитоз, $312,7 \pm 10,2 \cdot 10^9/\text{л}$ і $351,6 \pm 16,4 \cdot 10^9/\text{л}$ відповідно, який змінювався розвитком тромбоцитопенії в строки до 1 року з моменту отримання політравми.

Так в посттравматичний період агрегаційні властивості тромбоцитів були інтенсивно змінені у всіх обстежених хворих. В групі I (ІМТ $\leq 29,9$) цей процес був найменш виражений (рис. 2, 3): виявлено укорочення часу агрегації при стимуляції ристоміцином на 25% з 1-ї по 3-ю добу.

Пізніше визначалося незначне подовження – на 10% на 14-у добу при стимуляції АДФ і ристоміцином, потім показник повністю відновлювався (табл. 1).

У хворих групи II (ІМТ $30,0 - 39,9$) гіперагрегація тромбоцитів виявлена при додаванні АДФ з 1-ї по 3-ю і з 30-ї по 360-у добу обстеження, коли час укорочено на 36% в порівнянні з контролем; ристоміцина – з 1-ї по 7-у добу з мінімумом на 3-ю добу -

Таблиця 1 – Динаміка маркерів тромбоцитарного гемостазу у хворих з ПІМТ з травматичною хворобою

Групи	Строки обстеження, доба					
	1	3	7	14	30	360
1	2	3	4	5	6	7
Кількість тромбоцитів · 10 ⁹ /л, контроль (n=60): 236,1±10,7 · 10 ⁹ /л						
Група I	226,3±8,1	186,2±7,8*	198,3±7,2*	229,4±11,6	216,1±7,3	226,9±6,1
Група II	146,8±12,1*	171,6±6,4*	178,7±9,2*	241,2±10,6	318,2±12,7*	302,8±11,6*
Група III	122,9±15,3*	134,2±8,1*	156,3±11,9*	312,7±10,2*	351,6±16,4*	152,4±20,2*
АДФ-агрегація, с, контроль (n=60): 15,1±1,3 с						
Група I	13,3±3,16	13,7±0,91	15,7±1,29	17,4±1,23	16,8±1,21	13,6±2,43
Група II	11,2±1,17	10,2±1,16*	17,1±1,83	16,1±1,92	11,4±1,16*	10,1±1,18*
Група III	9,6±0,51*	17,9±1,24*	19,3±2,07*	19,1±1,08*	9,3±1,12*	11,2±1,29*
Ристоміцин-агрегація, с, контроль (n=60): 14,2±0,68 с						
Група I	11,6±4,1	11,9±2,26	13,6±1,82	17,2±2,4	15,1±3,21	15,6±1,32
Група II	11,4±2,26*	8,3±1,12*	11,4±1,28*	14,6±2,08	16,4±2,69	11,2±2,76
Група III	18,4±2,8	17,1±1,26	16,4±2,82	9,2±1,17*	10,8±1,22*	10,7±1,32*

Примітка: * – p<0,05.

8,3±1,1* с (p<0,05), з 30-ї по 360-у добу з мінімумом на 360 день обстеження –11,2±2,7 с (p<0,05).

У хворих групи III (IMT ≥ 40,0) мала місце декілька інша динаміка цих показників. Так АДФ-агрегація було скорочена на 1-у добу на 34%. Потім був період гіпоагрегації з 3-ї по 14-у добу, коли показник був збільшений в середньому на 33% в порівнянні з контролем, який потім змінювався стабільною гіперагрегацією з 30-ї по 360-у добу (скорочення часу агрегації на 25%). Ристоміцин-агрегація була подовжена з 1-ї по 7-у добу з максимумом на 3-ю добу –17,1±1,3 с (p<0,05), потім мала місце стійка гіперагрегація з 14-ї по 360-у добу із скороченням часу в середньому на 35%.

Обговорення отриманих результатів. Таким чином, стан коагуляційної картини у хворих з ПІМТ в групі I (IMT ≤ 29,9) визначався наступними параметрами: незначне підвищення агрегативної спроможності тромбоцитів без порушення їх кількості, що носили компенсований характер і не призводи-

ли до віддалених порушень і ускладнень з боку гемостазу. Всі отримані дані відповідали клінічному перебігу досліджуваних пацієнтів [1, 3].

Для хворих групи II (IMT 30,0 –39,9) в ранні строки – до 14-ї доби – була характерна тромбоцитопенія в поєднанні з гіперагрегацією. Все це свідчить на користь локального тромбогеморагічного синдрому. Крім того, така активація судинно-тромбоцитарного гемостазу виступає захисним механізмом що дозволяє обмежити крововтрату, пов'язану безпосередньо з політравмою [3, 7]. Необхідно відмітити, що саме в ці строки у 41% пацієнтів цієї групи мали місце різні інфекційно-запальні ускладнення, які в тому числі призводили до порушень в системі гемостазу.

Для хворих групи III (IMT ≥40,0) було характерним: в перший тиждень – тромбоцитопенія споживання з внутрішньосудинною активацією тромбоцитів і гіпоагрегацією. Застосування відповідної інфузійної програми – гепарин, кріоплазма, свіжоконсер-

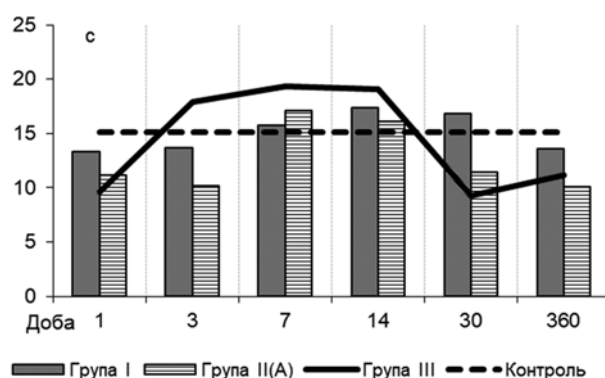


Рис. 2. Динаміка АДФ-агрегації при травматичній хворобі у хворих з ПІМТ

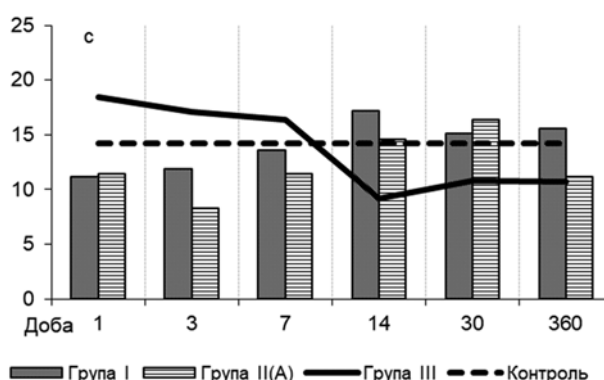


Рис. 3. Динаміка ристоміцин-агрегації при травматичній хворобі у хворих з ПІМТ

вована еритроцитарна маса, введення дезагрегантів – сприяло стабілізації стану у 82% хворих; в строки від 7-ї доби до 1 року у хворих цієї групи спостерігалися «мозаїчні» зсуви в системі гемостазу, що направлені на відновлення порушень гемостазу [2, 3].

Такі віддалені наслідки травматичної хвороби можуть бути пов'язані із зривом адаптаційних механізмів гемостатичного гомеостазу, що обумовлені як самою політравмою, так і з наявністю супутньої патології, що супроводжує ПІМТ.

Висновки. Всі ці дані свідчили про інтенсивну функціональну зацікавленість тромбоцитів і їх інди-

відуальне реагування на травму в залежності від супутньої патології і тяжкості політравми. Необхідно відзначити клініко-патогенетичне значення гемостазіологічних порушень при травматичній хворобі у хворих з ПІМТ при політравмі, характер, інтенсивність, динаміка і направленість яких визначають наслідки і можливі ускладнення, а, відповідно, і потребують специфічної корекції.

Перспективи подальшого дослідження. Вивчення функціонального стану системи імунологічного захисту при травматичній хворобі у пацієнтів з підвищеним індексом маси тіла.

References

1. Jeevanandam M, Young DH, Schiller WR. Obesity and the metabolic response to severe multiple trauma in man. *The Journal of clinical investigation*. 1991; 87(1): 262-9. PMID: 1985100. PMCID: PMC295040. doi: 10.1172/JCI114980
2. Gray S, Dieudonne B. Optimizing Care for Trauma Patients with Obesity. *Cureus*. 2018 Jul; 10(7): e3021. PMID: 30254810. PMCID: PMC6150763. doi: 10.7759/cureus.3021
3. Kornblith LZ, Howard B, Kunitake R, Redick B, Nelson M, Cohen MJ, et al. Obesity and clotting: Body mass index independently contributes to hypercoagulability after injury. *J Trauma Acute Care Surg*. 2015; 78(1): 30-6. PMID: 25539200. PMCID: PMC4279446. doi: 10.1097/TA.0000000000000490
4. Andruszkow H, Veh J, Mommsen P, Zeckey C, Hildebrand F, Frink M. Impact of the body mass on complications and outcome in multiple trauma patients: what does the weight weigh?. *Mediators Inflamm*. 2013; 2013: 345702. PMID: 24023413. PMCID: PMC3760114. doi: 10.1155/2013/345702
5. Premaor MO, Comim FV, Compston JE. Obesity and fractures. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2014; 58(5): 470-7. PMID: 25166037. doi: 10.1590/0004-2730000003274
6. Dhungel V, Liao J, Raut H, Lilienthal MA, Garcia LJ, Born J, Choi KC. Obesity delays functional recovery in trauma patients. *J Surg Res*. 2015; 193(1): 415-20. PMID: 25135122. doi: 10.1016/j.jss.2014.07.027
7. Osborne Z, Rowitz B, Moore H, Oliphant U, Butler J, Olson M, Aucar J. Obesity in trauma: outcomes and disposition trends. *Am J Surg*. 2014; 207(3): 387-92. PMID: 24581763. doi: 10.1016/j.amjsurg.2013.10.013

УДК 616-001-031.14-056.257-078:57.083.3

ДИНАМИКА МАРКЕРОВ ТРОМБОЦИТАРНОГО ЗВЕНА ГЕМОСТАЗУ У БОЛЬНЫХ С ПОВЫШЕННЫМ ИНДЕКСОМ МАССЫ ТЕЛА ПРИ ПОЛИТРАВМЕ

Кучерявченко В. В., Волкова Ю. В., Шарлай К. Ю.

Резюме. Система гемостазу является одной из быстрореагирующих систем организма. Изменения ее функционального состояния, возникающие под влиянием различных раздражителей, в частности, политравмы рассматриваются как проявления реакции, направленной на сохранение гомеостазу. Следует заметить, что у больных с ожирением может отмечаться как повышение коагуляции, так и нарушения процессов фибринолиза. Центральное место в этих процессах занимают тромбоциты. Поэтому целью нашей работы был анализ динамики маркеров тромбоцитарного звена гемостазу у больных с повышенным индексом массы тела при политравме. Было проведено исследование комплексной гемостазиограммы у 224 пациентов с повышенным индексом массы тела в течение месяца пребывания в стационаре с диагнозом «Политравма» и на триста шестидесять контрольные сутки амбулаторного визита, которое включало изучение показателей клеточного звена гемостазу: количество тромбоцитов, АДФ-агрегация, ристомин-агрегация. Пациенты имели одинаковую тяжесть состояния на момент поступления по шкале APACHE II $14 \pm 5,8$ и были распределены на 3 стратифицированные клинические группы в зависимости от стартовых цифр антропометрических показателей и индекса массы тела. Так в I группу вошли 88 пациентов с индексом массы тела на момент поступления до 29,9 ($26,1 \pm 3,1$), во II группу - 84 больных с индексом массы тела на момент поступления 30,0-39,9 ($35,2 \pm 3,8$), в III группу - 52 больных с индексом массы тела на момент поступления до $>40,0$ ($46,2 \pm 5,8$). Количество тромбоцитов в течение нашего исследования в зависимости от индекса массы тела на момент поступления больных в стационар менялось неоднозначно. Отмечалось постепенное увеличение их количества - с 14-ых по 30-е сутки был обнаружен гипертромбоцитоз, $312,7 \pm 10,2 \cdot 10^9 / л$ и $351,6 \pm 16,4 \cdot 10^9 / л$ соответственно, который менялся развитием тромбоцитопении в сроки до 1 года с момента получения политравмы. Так в посттравматический период агрегационные свойства тромбоцитов были изменены во всех обследованных больных. В

группе І (індекс маси тела $\leq 29,9$) этот процесс был наименее выражен: выявлено укорочение времени агрегации при стимуляции ристомицином на 25% с 1-х по 3-и сутки. Позже определялось незначительное удлинение – на 10% на 14-й день при стимуляции АДФ и ристомицином, затем показатель полностью восстанавливался. Все эти данные свидетельствовали об интенсивной функциональной заинтересованности тромбоцитов и их индивидуальное реагирование на травму в зависимости от сопутствующей патологии и тяжести политравмы.

Ключевые слова: тромбоцитарное звено гемостаза, повышенный индекс массы тела, политравма.

UDC 616-001-031.14-056.257-078:57.083.3

Dynamics of Thrombocytaric Hemostasis Markers in Patients with Increased Body Mass Index and Polytrauma

Kucheriavchenko V. V., Volkova Yu. V., Sharlai K. Yu.

Abstract. The hemostasis system is one of the body's rapid response systems. Changes in its functional state that occur under the influence of various stimuli, in particular, polytrauma are considered to be manifestations of a reaction aimed at maintaining homeostasis. It should be noted that in patients with obesity there may be both an increase in coagulation and a violation of the processes of fibrinolysis. Platelets are central to these processes.

The purpose of our work was to analyze the dynamics of platelet hemostasis in patients with increased body mass index with polytrauma. A study of complex hemostasiograms was conducted in 224 patients with increased body mass index during the month of hospital stay with a diagnosis of polytrauma and on the 360th day of the outpatient visit, which included a study of cellular hemostasis parameters: platelet count, ADP-aggregation, ristomycin-aggregation.

Material and methods. The patients had the same severity at the time of admission on the APACHE II scale of 14 ± 5.8 and were divided into 3 stratified clinical groups depending on the starting numbers of anthropometric indicators and body mass index. So, group I included 88 patients with a body mass index at the time of admission to 29.9 (26.1 ± 3.1), group II comprised 84 patients with a body mass index at the time of admission to 30.0 - 39.9 (35.2 ± 3.8), in group III there were 52 patients with a body mass index at the time of admission to > 40.0 (46.2 ± 5.8).

Results and discussion. The number of platelets during our study, depending on the body mass index at the time of admission of patients to the hospital varied ambiguously. A gradual increase in their number was noted from the 14th to the 30th day, hyperthrombocytosis was found $312.7 \pm 10.2 \cdot 10^9 / l$ and $351.6 \pm 16.4 \cdot 10^9 / l$, respectively, which changed with the development of thrombocytopenia in the time period up to 1 year from the receipt of polytrauma. So in the post-traumatic period, the platelet aggregation properties were changed in all examined patients. In group I (body mass index ≤ 29.9), this process was less pronounced: shortening of the aggregation time was detected during stimulation with ristomycin by 25% from the 1st to the 3rd day. Later, a slight lengthening was determined by 10% on the 14th day when stimulated with ADP and ristomycin; then the index was fully restored. In patients of group II (body mass index 30.0-39.9), platelet hyperaggregation was detected with the addition of ADP from the 1st to the 3rd and from the 30th to the 360th day of the examination, when the time was shortened by 36% compared with control; Ristomycin was administered from the 1st to the 7th day with a minimum on the 3rd day - $8.3 \pm 1.1 \cdot s$ ($p < 0.05$), from the 30th to the 360th day with a minimum of 360th day of the examination - $11.2 \pm 2.7 \cdot s$ ($p < 0.05$). In patients of group III (body mass index ≥ 40.0), there was a slightly different dynamics of these indicators. ADP-aggregation was reduced by day 1 by 34%. Then there was a period of hypoaggregation from the 3rd to the 14th day, when the rate was increased by an average of 33% compared to the control, which then changed to a stable hyperaggregation from the 30th to the 360th day (reduction of the aggregation time by 25%). Ristomycin-aggregation was extended from the 1st to the 7th day with a maximum on the 3rd day - $17.1 \pm 1.3 \cdot s$ ($p < 0.05$), then there was a steady hyperaggregation from the 14th to the 360th day with a reduction in time by an average of 35%.

Conclusions. All these data testified to the intense functional interest of platelets and their individual response to injury, depending on the comorbidity and severity of polytrauma.

Keywords: platelet hemostasis, increased body mass index, polytrauma.

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

Стаття надійшла 01.04.2019 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs04.04.100

УДК 616.895.31-009.24.616-036

Мушегян М. М.¹, Літовченко Т. А.¹, Бокатусьєв В. В.²

РЕЗУЛЬТАТИ ОЦІНЮВАННЯ КЛІНІКО-ПСИХОПАТОЛОГІЧНИХ ЗМІН У ХВОРИХ НА СИМПТОМАТИЧНУ «СУДИННУ» ЕПІЛЕПСІЮ ПРИ ХРОНІЧНИХ ПОРУШЕННЯХ МОЗКОВОГО КРОВООБІГУ

¹Харківська медична академія післядипломної освіти, Україна

²ДУ «Інститут неврології, психіатрії НАМН України», Харків, Україна

Метою роботи було виявлення клініко-динамічних особливостей та оцінка ступеня виразності когнітивних порушень у хворих з хронічним порушенням мозкового кровообігу, що супроводжується епілептичними нападами.

Було проведено ретроспективний та проспективний аналіз історій хвороби 76-ти пацієнтів з хронічним порушенням мозкового кровообігу, серед яких було 38 хворих (17 чоловіків та 21 жінка), у яких хронічне порушення мозкового кровообігу супроводжувалося епілептичними нападами. До другої групи внесено 38 хворих (18 чоловіків і 20 жінок) з хронічним порушенням мозкового кровообігу, у яких епілептичних нападів не було. Всі хворі були обстежені відповідно до локального клінічного протоколу лікування хворих з хронічним порушенням мозкового кровообігу.

У результаті проведених досліджень виявлено достовірні відмінності у неврологічному стані хворих обох досліджуваних груп за частотою трапляння симптомів: анізорефлексія спостерігалася у достовірної більшості хворих досліджуваних груп обох статей (83%-95% випадків), що вказує на наявність в них органічного враження головного мозку; псевдобульбарний синдром траплявся достатньо рідко (у 1-2 хворих кожної групи), що може бути пояснено відсутністю у хворих грубих порушень головного мозку; аксіальні ознаки спостерігалися достовірно частіше (у 56%-71% випадків).

Аналіз розподілу хворих відповідно балам за шкалою МоСА показав, що у 85-95% хворих обох груп спостерігалися помірні когнітивні розлади, що становило достовірну більшість. Нормальний стан когнітивних функцій траплявся у 5-10% хворих та деменція – у 5-6% хворих. Середнє значення показника якості кровопостачання головного мозку у хворих першої групи становить ($0,8 \pm 0,15$), у другій групі – ($0,8 \pm 0,18$), що вказує на його незначне порушення. За більшістю показників ліпідного профілю відмінностей між групами хворих з дисциркуляторною енцефалопатією, в яких були епілептичні на-

пади, та без нападів виявлено не було, окрім достовірно ($\chi^2 = 11,7$; $p < 0,05$) частішого підвищення рівня загального холестерину у жінок другої групи.

Побудовані факторні структури показників чоловіків та жінок обох груп вказують на різні механізми забезпечення когнітивних функцій. У чоловіків з дисциркуляторною енцефалопатією та епілептичними нападами когнітивні функції не пов'язані зі станом ліпідного обміну та якістю кровопостачання мозку, у чоловіків без епілептичних нападів погіршення когнітивних функцій відбувається на тлі збільшення концентрації ліпопротеїдів дуже низької щільності. У жінок обох груп підвищення показника МоСА відбувається на тлі підвищення якості кровопостачання головного мозку, що відповідає сучасним уявленням про його роль у збереженні когнітивних функцій.

Ключові слова: хронічне порушення мозкового кровообігу, епілептичні напади, ліпідний профіль, якість кровопостачання мозку, когнітивні функції.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дана робота є фрагментом планової науково-дослідної роботи кафедри неврології та дитячої неврології Харківської медичної академії післядипломної освіти «Патогенетичні та саногенетичні механізми в діагностиці, лікуванні та реабілітації хворих з больовим та іншими пароксизмальними порушеннями при ураженнях периферичної та центральної нервової системи», № держ. реєстрації 0114U000519.

Вступ. Хронічні порушення мозкового кровообігу (ХПМК) - прогресуюча форма цереброваскулярної патології (ЦВП), пов'язана з багатовогнищевим або дифузним ураженням головного мозку, яка супроводжується комплексом неврологічних і нейропсихологічних розладів [1, 2, 3].

Відповідно офіційній статистиці МОЗ України у 2015 році було зареєстровано 2551654 хворих з різними формами цереброваскулярної патології, що становить 7200,3 випадків на 100 тис. населення.

З цієї кількості 11,2% є особами працеспроможного віку. За даними західних авторів, помірні та виражені когнітивні порушення цереброваскулярної природи (ЦВП), які можуть бути еквівалентом дисциркуляторної енцефалопатії (ДЕП), виявляються у 16,5% осіб старше 60 років [4, 5, 6]. На думку інших авторів, когнітивні розлади присутні майже в 90% випадків вже на I-II стадії ХПМК [7].

За даними аутопсії, ті чи інші судинні зміни, найчастіше мікроваскулярної природи, виявляються приблизно у третини літніх осіб, що може відповідати реальній поширеності ДЕП в цій віковій групі [5].

Морфологічною основою синдрому когнітивних порушень (СКП) найчастіше є постінфарктні кісти або дифузне ішемічне пошкодження підкіркової білої речовини (субкортикальна лейкоенцефалопатія) і стратегічно важливих зон (таламус, фронтально-базальні, лімбічні відділи) [8]. Як клінічний синдром СКП пов'язаний з різними судинними механізмами та змінами мозкової паренхіми і має різні причини і клінічні прояви [9].

Частота епілепсії, що розвивається при судинній патології головного мозку, знаходиться у інтервалі від 5 до 35% у хворих на ХПМК [10], тобто на тлі хронічної ЦВП в 5-ти – 35-ти % випадків виникають епілептичні напади, які можуть посилювати психопатологічні порушення у вигляді когнітивного дефіциту та деменції у 68% хворих в інтеріктальному періоді [11]. З іншого боку, тільки 6 % таких хворих спостерігаються у психіатрів, інші – у неврологів [12].

Таким чином, з огляду на поширеність, поліморфізм проявів, латентність перебігу хронічної ЦВП важливим є вивчення ускладнень при неї, до яких відносяться епілептичні напади та пов'язані з ними інтеріктальні (межнападні) психопатологічні зміни (когнітивні порушення).

Мета роботи. Виявлення клініко-динамічних особливостей та оцінка ступеня виразності когнітивних порушень у хворих з ХПМК, що супроводжується епілептичними нападами.

Матеріал та методи дослідження. Було проведено ретроспективний та проспективний аналіз історій хвороби 76-ти пацієнтів з ХПМК, які перебували на лікуванні у відділенні судинної патології головного мозку Харківської клінічної лікарні №1 на залізничному транспорті ПАТ Укрзалізниця у період з 2012 до 2017рр.

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, а також вжиті всі заходи для забезпечення анонімності пацієнтів.

Всі хворі були розділені на дві групи. В першу групу увійшло 38 хворих (17 чоловіків та 21 жінка), у яких ХПМК супроводжувалося епілептичними нападами. До другої групи внесено так само 38 хворих (18 чоловіків і 20 жінок) з ХПМК, у яких епілептичних нападів не було.

Всі хворі були обстежені відповідно до локального клінічного протоколу лікування хворих з ХПМК. Обстеження включало збір скарг, анамнезу життя і хвороби, визначення неврологічного статусу та стадії ДЕП [13], типу епілептичних нападів за класифікацією ILAE [14].

Для оцінювання тяжкості нападів застосовувалася Національна госпітальна шкала тяжкості нападів «National Health Seizure Severity Scale» (NHS3) [15], дослідження когнітивних функцій виконувалося за Монреальською шкалою (MoCA). Оброблення результатів дослідження проведено з використанням методів описової статистики, факторного аналізу та непараметричних критеріїв Вілкоксона та Манна-Уїтні.

Результати дослідження та їх обговорення.

У табл. 1 наведено розподіл хворих досліджуваних груп за статтю та віком. У першій групі більшість чоловіків знаходяться у віковій групі до 60 років, а у другій групі біля третини. У другій групі достовірно ($\chi^2 = 6,64$; $p < 0,05$) більше жінок знаходилися у віковій групі старше 60 років, у першій групі – молодше.

Достовірні відмінності між першою та другою групою виявлені тільки за частотою трапляння жінок у віковій групі 61-70 років, у всьому іншому розподілі хворих співпадають, що дозволяє порівнювати групи за клінічними результатами.

Таблиця 1 – Розподіл хворих досліджуваних груп за статтю та віком, (%)

Вік, роки	Групи			
	Перша група (n=38)		Друга група (n=38)	
	Чоловіки (n=17)	Жінки (n=21)	Чоловіки (n=18)	Жінки (n=20)
40-50	4 (24±10,4)	3 (14±7,8)	2 (11±7,4)	0
51-60	8 (47±12,1)	9 (43±10,8)	5 (28±10,6)	4 (20±8,9)
61-70	5 (29±11,0)	3 (14±7,8)	7 (39±11,5)	11 (55±11,1)* $\chi^2 = 7,55$
Старше 71	0	6 (29±9,9)	4 (22±9,8)	5 (25±9,7)

Примітка: * – відмінності між першою та другою групою достовірні за критерієм χ^2 ($p < 0,05$).

Оцінювання розподілу хворих досліджуваних груп з врахуванням статі за стадією ДЕП показало, що 68% хворих першої групи (65% чоловіків та 71% жінок) мали другу стадію захворювання, що достовірно ($\chi^2=10,3; p<0,05$) більше, ніж інших стадій. Перша стадія траплялася у 24% хворих, третя – у 8%. У другій групі друга стадія ДЕП траплялася у 82% випадків (83% чоловіків та 80% жінок), що достовірно ($\chi^2=30,3; p<0,05$) більше, ніж інші стадії. Перша стадія захворювання траплялася у 11% хворих, третя – у 7%. Достовірних відмінностей у розподілах хворих досліджуваних груп за стадією ДЕП не виявлено.

Значний вплив на перебіг ДЕП робить стадія гіпертонічної хвороби (ГХ). У першій групі 63% хворих (53% чоловіків та 71% жінок) мали другу стадію ГХ, що достовірно ($\chi^2=5,3; p<0,05$) більше, ніж інших стадій. У 29% чоловіків першої групи була перша стадія ГХ, а у 24% жінок – третя.

У другій групі також достовірна ($\chi^2=25,5; p<0,05$) більшість хворих (79%, з них 83% чоловіків та 75% жінок) мали другу стадію ГХ. Перша стадія була лише у 8% хворих, третя – у 9%. Розподіл чоловіків та жінок за стадіями хвороби у першій та другій групі східний за винятком чоловіків, в яких була друга стадія ГХ. У другій групі таких чоловіків достовірно ($\chi^2=67,3; p<0,05$) більше.

У першій групі фокальні та генералізовані напади достовірно частіше спостерігалися у чоловіків, ніж у жінок (8 (47%) чоловіків та 2 (9,5%) жінки; $\chi^2=5,65; p<0,05$). Абсанси зареєстровані у 1-го (5,9%) чоловіка та 3-х (14,3%) жінок; тоніко-клонічні напади достовірно частіше спостерігалися у чоловіків, ніж у жінок (17 (100%) чоловіків та 12 (57%) жінок; $\chi^2=9,55; p<0,05$). Таким чином, існують певні гендерні відмінності у типі епілептичних нападів у хворих першої групи.

Окрім того, у хворих спостерігалися такі фокальні напади: з вегето-вісцеральними проявами, соматосенсорні, слухові, дисмнестичні, афективні, з порушенням мислення. Кожний з перелічених видів нападів спостерігався зазвичай у 1-го (2,6%) з хворих першої групи, всього у 8-ми (38%) хворих.

При проведенні клінічного обстеження хворі обох груп мали певну кількість скарг (табл. 2).

Порівняння розподілів хворих обох груп достовірних відмінностей у частоті трапляння відповідних скарг не виявило. За даними табл. 2 можна відмітити, що практично кожна зі скарг траплялася у значному відсотку випадків у хворих обох статей. Серед рідких скарг були зниження критики, що спостерігалося у 1 хворого кожної гендерної групи та сфінктерні порушення – тільки у однієї жінки кожної групи.

У табл. 3 наведено розподіл хворих досліджуваних груп за неврологічним статусом.

Таблиця 2 – Розподіл хворих досліджуваних груп за наявністю скарг, (%)

Скарги	Групи			
	Перша група (n=38)		Друга група (n=38)	
	Чоловіки (n=17)	Жінки (n=21)	Чоловіки (n=18)	Жінки (n=20)
Головний біль	17 (100)	21 (100)	17 (94±5,6)	20 (100)
Запаморочення	17(100)	21 (100)	18 (100)	20 (100)
Шум в голові	15 (88±7,9)	16 (76±9,3)	15 (83±8,9)	16 (80±8,9)
Зниження пам'яті	15 (88±7,9)	19 (90±6,5)	15 (83±8,9)	19 (95±4,9)
Зниження уваги	13 (76±10,4)	17 (81±8,6)	13 (72±10,6)	17 (85±8,0)
Порушення мислення	8 (47±12,1)	15 (71±9,9)	8 (44±11,6)	15 (75±9,7)
Роздратованість	14 (82±9,3)	17 (81±8,6)	14 (78±9,8)	17 (85±8,0)
Зниження критики	1 (6,0±5,8)	1 (5,0±4,8)	1 (6,0±5,6)	1(5,0±4,9)
Стомлюваність	11 (65±11,6)	17 (81±8,6)	11 (61±11,5)	17 (85±8,0)
Сфінктерні порушення	0	1 (5,0±4,8)	0	1(5,0±4,9)
Нестійкість при ходьбі	15 (88±7,9)	15 (71±9,9)	15 (83±8,9)	15 (75±9,7)
Порушення сну	11 (65±11,6)	13 (62±10,6)	11 (61±11,5)	13 (65±10,7)

Таблиця 3 – Розподіл хворих досліджуваних груп за даними неврологічного статусу, (%)

Симптоми	Групи			
	Перша група (n=38)		Друга група (n=38)	
	Чоловіки (n=17)	Жінки (n=21)	Чоловіки (n=18)	Жінки (n=20)
Анізорефлексія	15 (88±7,9)	20 (95±4,8)	15 (83±8,9)	18 (90±6,7)
Псевдобульбарний синдром	2 (12±7,9)* $\chi^2=19,9$	2 (10±6,5)* $\chi^2=30,9$	1 (6,0±5,6)* $\chi^2=22,1$	0* $\chi^2=32,7$
Аксіальні знаки	11 (65±11,6)	15 (71±9,9)* $\chi^2=4,3$	10 (56±11,7)	12 (60±11)* $\chi^2=4,8$

Примітка: * – відмінності у частоті трапляння анізорефлексії та інших симптомів достовірні за критерієм χ^2 з поправкою Йетса ($p, 0,05$).

Порівняння частоти трапляння симптомів, що характеризують неврологічний статус хворих обох груп, достовірних відмінностей між чоловіками та жінками однієї групи, а також між хворими відповідної статі обох груп не виявило. Виявлено достовірні

відмінності у частоті трапляння різних симптомів. Так, анізорефлексія спостерігалася у достовірної більшості хворих досліджуваних груп обох статей (83%-95% випадків), що вказує на наявність в них органічного враження головного мозку. Псевдобульбарний синдром траплявся достатньо рідко (у 1-2 хворих кожної групи), що може бути пояснено відсутністю у хворих грубих порушень головного мозку. Цей синдром спостерігається у комплексі з іншими неврологічними порушеннями (рухової активності, ковтальної функції) та емоційними розладами, зазвичай, при грубих когнітивних порушеннях, зокрема судинній деменції. Акісальні ознаки спостерігалися частіше (у 56%-71% випадків). Це пояснюється тим, що функціонування аксіальної мускулатури забезпечується не лише структурами пірамідної системи, але й підкорковими гангліями, враження яких при ХПМК трапляються достатньо часто.

Результати оцінки когнітивних функцій хворих обох груп за шкалою МоСА наведено у **табл. 4**. Аналіз розподілу хворих відповідно балам за шкалою МоСА достовірних відмінностей між групами хворих не виявив. Можна відмітити, що у 85-95% хворих обох груп спостерігалися нерізкі когнітивні розлади, що становило достовірну більшість. Нормальний стан когнітивних функцій та деменція траплялися практично у однаковому відсотку випадків в обох досліджуваних групах. Хороші когнітивні функції спостерігалися у 5-10% хворих, деменція виявлена у 5-6% хворих.

Суттєву роль у якості кровопостачання головного мозку відіграє стан екстракраніальних судин та наявність їх стенозу. Оцінювання ступеню стенозу артерій показало, що серед усіх хворих, які увійшли у досліджувані групи, був лише один, який мав стеноз більше 70%. У всіх інших хворих стенози артерій не перевищували 50%, причому у пере-

Таблиця 4 – Розподіл хворих за результатами оцінювання стану когнітивних функцій за шкалою МоСА, (%)

Бали	Групи			
	Перша група (n=38)		Друга група (n=38)	
	Чоловіки (n=17)	Жінки (n=21)	Чоловіки (n=18)	Жінки (n=20)
26-30	1 (6,0±5,8)* $\chi^2 = 26,5$	1 (5,0±4,8)* $\chi^2 = 34,4$	1 (6,0±5,6)* $\chi^2 = 25,1$	2 (10±6,7)* $\chi^2 = 22,6$
20-25	16 (88±2,4)	20 (95±4,8)	16 (88±7,7)	17 (85±8,0)
Менше 20	1 (6,0±5,8)* $\chi^2 = 2,5$	0	1 (6,0±5,6)* $\chi^2 = 25,1$	1 (5,0±4,9)* $\chi^2 = 25,9$

Примітка: * - відмінності у частоті трапляння нерізких когнітивних розладів та інших станів достовірні ($p < 0,05$).

важної більшості вона становили 20-40%. Для проведення подальшого аналізу та визначення структури зв'язків між досліджуваними показниками нами було введено показник якості кровопостачання головного мозку (ЯКПГМ). Враховуючи, що якість кровопостачання ГМ відповідно знижується на ступень стенозу. У кожного хворого досліджуваних груп після визначення ступеню стенозу екстракраніальних судин за даними УЗД було розраховано сумарний відсоток реального кровопостачання ГМ, після чого було розраховано показник ЯКПГМ, як відношення реального обсягу кровопостачання до максимально можливого (400%). Середнє значення показника ЯКПГМ у хворих першої групи становить $(0,8 \pm 0,15)$, у другій групі – $(0,8 \pm 0,18)$, що вказує на незначне порушення кровопостачання мозку.

Стеноз екстракраніальних судин в певному ступені пов'язаний зі станом ліпідного обміну в організмі. У **табл. 5** наведено середні тенденції показників ліпідного профілю хворих обох груп. У зв'язку зі значним розкидом показників було розраховано медіани (Me) та квартилі (25%; 75%).

Таблиця 5 – Середні тенденції показників ліпідного профілю хворих досліджуваних груп, Me (25%;75%)

Показники	Групи			
	Перша група (n=38)		Друга група (n=38)	
	Чоловіки (n=17)	Жінки (n=21)	Чоловіки (n=18)	Жінки (n=20)
ЗХС, ммоль/л	5,5 (5,24; 6,0)	5,5 (5,0; 6,0)	5,2 (4,4; 6,1)	5,7 (5,1; 6,6)
ЛПДНЩ, ммоль/л	0,9 (0,7; 1,1)	0,7 (0,4; 1,0)	0,8 (0,6; 1,2)	0,6 (0,5; 0,8)
ЛПВЩ, ммоль/л	1,3 (1,2; 1,6)	1,6 (1,3; 1,8)	1,3 (1,2; 1,4)	1,5 (1,3; 1,9)
ЛПНЩ, ммоль/л	3,2 (2,7; 3,8)	3,2 (2,8; 3,6)	3,2 (2,5; 3,9)	3,5 (2,7; 4,4)
ТГ, ммоль/л	2,0 (1,2; 3,8)	1,3 (0,8; 1,6)	1,2 (1,0; 1,5)	1,2 (0,9; 1,5)
КА	2,8 (2,7; 3,3)	2,8 (2,6; 3,3)	3,3 (2,6; 3,9)	2,8 (2,5; 3,1)

Примітки: ЗХС – загальний холестерин, ЛПДНЩ – ліпопротеїни дуже низької щільності, ЛПВЩ – ліпопротеїни високої щільності, ЛПНЩ – ліпопротеїни низької щільності, ТГ – тригліцериди, КА – коефіцієнт атерогенності.

За даними **табл. 5** можна відмітити, що хворі обох груп мають східні значення показників. Достовірних відмінностей між досліджуваними показниками не виявлено. У зв'язку з цим було визначено розподіл хворих в залежності від наявності підвищення рівня показників ліпідного профілю (**табл. 6**).

Оскільки за більшістю досліджуваних показників відмінностей між групами хворих з ДЕП, в яких

Таблиця 6 – Розподіл хворих досліджуваних груп в залежності від наявності підвищення рівня показників ліпідного профілю, (%)

Показники	Групи			
	Перша група (n=38)		Друга група (n=38)	
	Чоловіки (n=17)	Жінки (n=21)	Чоловіки (n=18)	Жінки (n=20)
Загального ХС, ммоль/л	11 (65±11,6)	10 (48±11,1)	8 (44±11,7)	13 (65±10,7)* $\chi^2 = 11,7$
ЛПДНП, ммоль/л	0	0	0	0
ЛПВП, ммоль/л	5 (29±11,0)	5 (24±9,3)	2 (11±7,4)	7 (35±10,7)
ЛПНП, ммоль/л	8 (47±12,1)	7 (33±10,3)	6 (33±11,1)	11 (55±11,1)
ТГ, ммоль/л	4 (24±10,4)	0	1 (6,0±5,6)	1 (5,0±4,9)
Коефіцієнт атерогенності	4 (24±10,4)	0	5 (28±10,6)	2 (10±6,7)

Примітка: * – відмінності у частоті трапляння підвищеного загального холестерину між жінками першої та другої групи достовірні ($p < 0,05$).

були епілептичні напади, та без нападів виявлено не було, представляє інтерес дослідження зв'язків між показниками хворих обох груп з використанням факторного аналізу. На **рис. 1** наведено факторні структури показників хворих, побудовані окремо для чоловіків та жінок кожної групи. З розгляду було виключено показник загального холестерину (ЗХС), оскільки він корелює зі всіма показниками ліпідного профілю.

Було оцінено структуру зв'язків між показниками ліпідного профілю, когнітивних функцій та якості кровопостачання мозку у першій групі (ДЕП з епілептичними нападами) та другій групі (ДЕП). У обох групах (**рис. 1**) виявлені структури зв'язків між показниками пластичні, оскільки сформовані двома факторами. У чоловіків першої групи (**рис. 1, а**) перший фактор названо «ліпідно-гемодинамічним», він пояснює 32% загальної дисперсії. Вплив цього фактору призводить до зниження ЯКПГМ на тлі підвищення вмісту ЛПДНП, що співпадає з існуючими уявленнями про роль ліпопротеїдів дуже низької щільності у формуванні стенозу екстракраніальних судин. Другий фактор названо «ліпідним», він впливає на показники вмісту ТГ і КА та викликає їх односпрямовані зміни. Внесок цього фактору в загальну дисперсію становить 29%, а сумарний внесок обох факторів становить 61%, що вказує на наявність значної випадкової складової.

Можна відмітити, що у чоловіків показник за шкалою МоСА, який характеризує когнітивні функції, у факторну структуру не входить. Тобто виділені фактори на цей показник не впливають.

Конфігурація факторів показників жінок цієї групи інша (**рис. 1, б**). Перший фактор названо «ліпідним», він пояснює 37% загальної дисперсії. Цей фактор викликає односпрямовану зміну ЛПДНП, ТГ та КА. Другий фактор, внесок якого у загальну дисперсію становить 23%, названо «когнітивним». Цей фактор впливає на когнітивні функції та показник якості кровопостачання ЯКПГМ. Дія цього фактора призводить до підвищення показника МоСА на тлі підвищення ЯКПГМ, що відповідає сучасним уявленням про роль

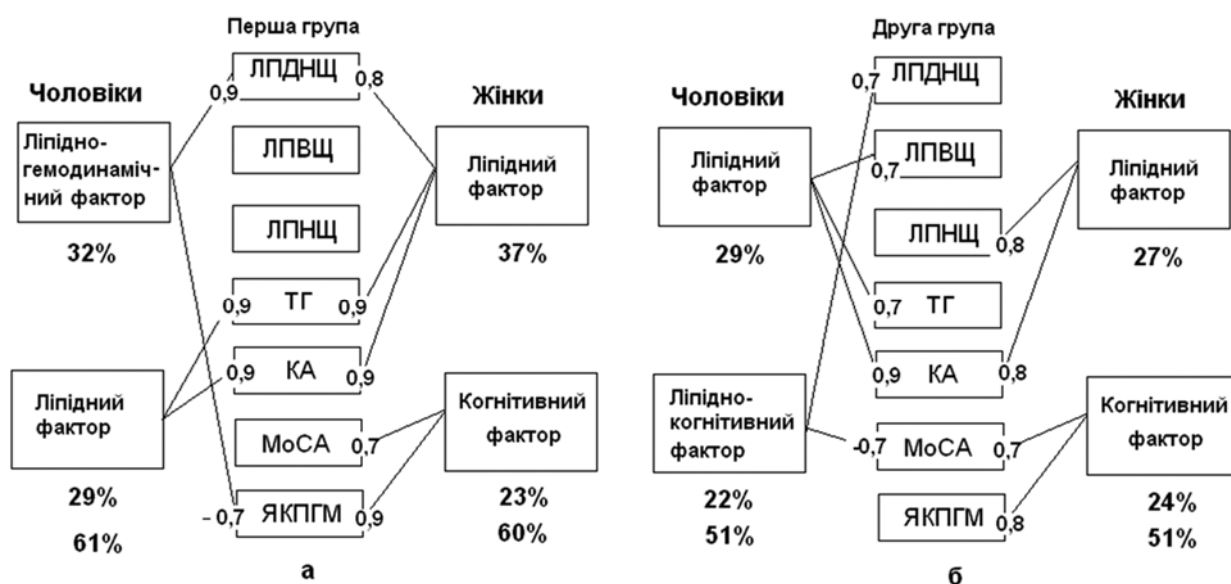


Рис. 1. Факторні структури показників хворих досліджуваних груп

кровопостачання головного мозку у збереженні когнітивних функцій.

Отримані факторні структури вказують на різні механізми забезпечення когнітивних функцій в чоловіків та жінок з ДЕП, що супроводжується епілептичними нападами. Відмінності у характері та виразності когнітивних розладів у чоловіків та жінок з ДЕП можуть бути пов'язані зі статевими особливостями морфофункціональної організації ГМ. У чоловіків мають місце переваги за зорово-просторовими здатностями, а у жінок – мовними здатностями та вербальною пам'яттю. Крім того, при різних стадіях ДЕП мають місце структурні зміни мозку [16]. Окрім того, при ДЕП визначаються відмінності в інтенсивності процесів перекісного окислення ліпідів у правій та лівій півкулі мозку, що детерміновано генетично [13].

За даними літератури жінки більш схильні до емоційних розладів (порушення мислення, роздратованості, стомлюваності), що пояснюється статевими відмінностями, коливаннями гормонального фону, більш високою стресодоступністю, а також більш охочим зверненням за медичною допомогою, бажанням доповідати о своїх негативних емоціях лікарям [17].

На **рис. 1,б** наведено факторні структури показників хворих з ДЕП без епілептичних нападів. У чоловіків перший фактор впливає на ТГ та КА, як і у першій групі, відмінність цього фактору від фактору першої групи полягає у наявності зв'язку з показником ЛПВЩ. Цей фактор вносить 29% в загальну дисперсію та призводить до односпрямованої зміни зазначених показників ліпідного профілю. Другий фактор, названий «ліпідно-когнітивним», вносить 22% у загальну дисперсію. Його вплив призводить до погіршення когнітивних функцій хворих на тлі підвищення вмісту ЛПДНЩ, що збігається з існуючими уявленнями про негативний вплив цих ліпопротеїдів на стан судин, що, у свою чергу, знижує кровопостачання мозку. Таким чином, у чоловіків другої групи погіршення когнітивних функцій пов'язане зі станом ліпідного профілю.

У жінок цієї групи «ліпідний» фактор впливає на ЛПНЩ та КА, внесок цього фактора у загальну дисперсію становить 27%, що мало відрізняється від внеску відповідного фактора чоловіків другої групи, але менше ніж у жінок першої групи (37%). Другий фактор, названий «когнітивним», має таку ж структуру, як і у жінок першої групи, та робить практично такий же внесок у загальну дисперсію, як і у першій групі.

Таким чином, можна відмітити, що у чоловіків першої та другої групи когнітивні функції погіршуються під впливом різних чинників. У першій групі ці чинники у факторній структурі не виявлені, а у

другій групі підвищення ЛПДНЩ призводить до зниження показника за шкалою МоСА.

Холестерол ліпопротеїдів дуже низької щільності є одним з найбільш агресивних видів холестеролу. При надлишку холестеролу ЛПДНЩ він відкладається на стінках судин у вигляді бляшок, що призводить до виникнення стенозуючих процесів. До цього вони призводять до підвищення жорсткості судин, приймають участь у формуванні атеросклерозу, окрім того, ЛПДНЩ – основні переносники в організмі ще одного виду жирів – тригліцеридів. Підвищений рівень ТГ також сприяє розвитку атеросклерозу, що значно підвищує ризик хронічної ішемії мозку, яка вносить вагомий внесок у виникнення когнітивних порушень.

У жінок обох груп структура «когнітивного» фактору однакова, що вказує на суттєвий вплив якості кровопостачання головного мозку на когнітивні функції.

Таким чином, на основі проведених досліджень можна зробити наступні **висновки**:

1. Виявлено достовірні відмінності у неврологічному стані хворих обох досліджуваних груп за частотою трапляння симптомів: анізорефлексія спостерігалася у достовірній більшості хворих досліджуваних груп обох статей (83%-95% випадків), що вказує на наявність в них органічного враження головного мозку; псевдобульбарний синдром траплявся достатньо рідко (у 1-2 хворих кожної групи), що може бути пояснено відсутністю у хворих грубих порушень головного мозку; аксіальні ознаки спостерігалися достовірно частіше (у 56%-71% випадків).
2. Аналіз розподілу хворих відповідно балам за шкалою МоСА показав, що у 85-95% хворих обох груп спостерігалися помірні когнітивні розлади, що становило достовірну більшість. Нормальний стан когнітивних функцій траплявся у 5-10% хворих та деменція – у 5-6% хворих.
3. Середнє значення показника якості кровопостачання головного мозку у хворих першої групи становить $(0,8 \pm 0,15)$, у другій групі – $(0,8 \pm 0,18)$, що вказує на його незначне порушення.
4. За більшістю показників ліпідного профілю відмінностей між групами хворих з ДЕП, в яких були епілептичні напади, та без нападів виявлено не було, окрім достовірно ($\chi^2 = 11,7$; $p < 0,05$) частішого підвищення рівня загального холестерину у жінок другої групи.
5. Побудовані факторні структури показників чоловіків та жінок обох груп вказують на різні механізми забезпечення когнітивних функцій. У чоловіків з ДЕП та епілептичними нападами когнітивні функції не пов'язані зі станом ліпідного обміну та якістю кровопостачання мозку, у чоловіків без епілептичних нападів погіршення когнітивних функцій відбувається на тлі збільшення концентрації ліпопротеїдів дуже низької щільності.

У жінок обох груп підвищення показника MoCA відбувається на тлі підвищення якості кровопостачання головного мозку, що відповідає сучасним уявленням про його роль у збереженні когнітивних функцій.

Перспективою подальших досліджень є визначення ролі морфофункціональних порушень головного мозку у появі епілептичних нападів у хворих з хронічним порушенням мозкового кровообігу.

References

1. Vereshchagyn NV, Morgunov VA, Gulevskaya TS. *Patologiya golovno mozga pry ateroskleroze y arterialnoy gypertonii* [Brain Pathology at atherosclerosis and an arterial hypertension]. M: Medytyna; 1997. 287 p. [Russian]
2. Shtulman DR, Levyn OS. *Nevrologiya: spravochnik prakticheskogo vracha* [Neurology: a reference practitioner]. 6-e yzd. M: Medpress-ynform; 2008. 1080 p: 56-7. [Russian]
3. Yakhno NN, Damulyan YV, Zakharov VV. *Dystsirkulyatornaya entsefalopatyya* [Encephalopathy]. M; 2000. 32 p. [Russian]
4. Rockwood K, Wentzel C, Hachinski V, Hogan DB, MacKnight C, McDowell I. Prevalence and outcomes of vascular cognitive impairment. *Neurology*. 2000; 54: 447–51. PMID: 10668712. DOI: 10.1212/wnl.54.2.447
5. Roman GC, Erkinjuntti T, Wallin A, Pantoni L, Chui HC. Subcortical ischemic vascular dementia. *Lancet Neurology*. 2002; 1(7): 426–36. PMID: 12849365. doi: 10.1016/S1474-4422(02)00190-4
6. Roman GC, Sachdev P, Royall DR, Bullock RA, Orgogozo JM, López-Pousa S, et al. Vascular cognitive disorder: a new diagnostic category updating vascular cognitive impairment and vascular dementia. *J Neurol Sci*. 2004 Nov 15; 226(1-2): 81–7. PMID: 15537526. DOI: 10.1016/j.jns.2004.09.016
7. Yakhno NN, Zakharov VV, Lokshyna AB. Syndrom umerennykh kognytyvnykh narusheniy pry dystsirkulyatornoy entsefalopatyy [Syndrome of moderate cognitive impairment with dyscirculatory encephalopathy]. *Zhurnal nevrologii y psykhiatrii ym SS Korsakova*. 2005;105(2):13. [Russian]
8. Pantoni L, Poggesi A, Inzitari D. Cognitive decline and dementia related to cerebrovascular diseases: some evidence and concepts. *Cerebrovasc Dis*. 2009; 27(Suppl 1): 191–6. PMID: 19342851. doi: 10.1159/000200459
9. Erkinjuntti T, Gauthier S, eds. *Vascular Cognitive Impairment*. London, UK: Martin Duniz Ltd; 2002: 9-32.
10. Zakharova EM. Sovremennye predstavleniya o tserebrovaskulyarnykh zabolevaniyakh [Modern ideas about cerebrovascular diseases]. *Med almanakh*. 2010; 2: 42–7. [Russian]
11. Gromov SA, Lypatova LV, Yakunyna ON, Kyssyn MYa. *Kompleksnaya mediko-psykholoicheseskaya dyagnostyka y reabylitatsiya bolnykh, stradayushchykh epilepsiyey y psykhycheskymy rasstroystvamy* [Comprehensive medical and psychological diagnosis and rehabilitation of patients suffering from epilepsy and mental disorders]. SPb: NYPNY ym VM Bekhtereva. 2012. 22 p. [Russian]
12. Usyukyna MV, Korniylova SV, Lavrushchik MV. Klynyko-psykhopatologicheskiye osobennosti organicheskogo rasstroystva lychnosti v svyazy s epilepsiyey [Clinical and psychopathological features of organic personality disorder due to epilepsy]. *Obozrenye psykhiatrii y medytynskoy psykholoogii*. 2018; 1: 49-55. [Russian]
13. Vynokur VA. Yzmeneniya mezhpolutsharnoy mozgovoy asymetrii: dezadaptatsyonnoe y psykhosomaticheskoe znachenie [Changes in cerebral hemispheric asymmetry: maladaptation and psychosomatic significance]. *Vrachebnye vedomosti*. 2002; 2: 61–3. [Russian]
14. Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, Connolly MB, French J, Guilhoto L, et al. ILAE classification of the epilepsies: position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2017; 58(4): 512–21. PMID: 28276062. PMCID: PMC5386840. DOI: 10.1111/epi.13709
15. Robertson MM, Trimble MR, Townsend HR. Phenomenology of depression in epilepsy. *Epilepsia*. 1987; 28(4): 364-72. PMID: 3622412. doi: 10.1111/j.1528-1157.1987.tb03659.x
16. Overman W.H. Cognitive gender differences in children: comparison with animals. *Int J Psychol Abstr of XXVII Int Congr Psychol*. Stockholm; 2000. p. 112.
17. Veyn AM, Danylov AB. Gendernaya problema v nevrologii [Gender problem in neurology]. *Zhurnal nevrologii y psykhiatrii*. 2003; 10: 4–14. [Russian]

УДК 616.895.31-009.24.616-036

РЕЗУЛЬТАТЫ ОЦЕНКИ КЛИНИКО-ПСИХОПАТОЛОГИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ У БОЛЬНЫХ СИМПТОМАТИЧЕСКОЙ «СОСУДИСТОЙ» ЭПИЛЕПСИЕЙ ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЯХ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ Мушегян М. М., Литовченко Т. А., Бокатуева В. В.

Резюме. Целью статьи было выявление клинико-динамических особенностей и оценка степени выраженности когнитивных нарушений у больных с хроническим нарушением мозгового кровообращения, сопровождающегося эпилептическими припадками.

Был проведен ретроспективный и проспективный анализ историй болезни 76-ти пациентов с хроническим нарушением мозгового кровообращения, среди которых было 38 больных (17 мужчин и 21 женщина), у которых хроническое нарушение мозгового кровообращения сопровождалось эпилептическими припадками. Ко второй группе было отнесено 38 больных (18 мужчин и 20 женщин) с хроническим нарушением мозгового кровообращения без эпилептических припадков. Все больные были обследованы в соответствии с локальным клиническим протоколом лечения больных с хроническим нарушением мозгового кровообращения.

В результате проведенных исследований выявлены достоверные отличия в неврологическом статусе больных обеих исследуемых групп по частоте встречаемости симптомов: анизорефлексия наблюдалась у достоверного большинства больных исследуемых групп обоих полов (в 83%-95% случаев), что указывает на наличие у них органического поражения головного мозга; псевдобульбарный синдром встречался достаточно редко (у 1-2 больных каждой группы), что может быть объяснено отсутствием у больных грубых нарушений головного мозга; аксиальные признаки наблюдались достоверно чаще (в 56% -71% случаев).

Анализ распределения больных соответственно баллам по шкале МоСа показал, что у 85-95% больных обеих групп наблюдались умеренные когнитивные расстройства, что составляло достоверное большинство. Нормальное состояние когнитивных функций встречалось у 5-10% больных, деменция – у 5-6% больных. Среднее значение показателя качества кровоснабжения головного мозга у больных первой группы составляло ($0,8 \pm 0,15$), во второй группе - ($0,8 \pm 0,18$), что указывает на его незначительное нарушение. По большинству показателей липидного профиля различий между группами больных с дисциркуляторной энцефалопатией, у которых были эпилептические приступы, и без приступов выявлено не было, кроме достоверно ($\chi^2 = 11,7$; $p < 0,05$) более частого повышения уровня общего холестерина у женщин второй группы.

Анализ конфигурации факторных структур показателей мужчин и женщин обеих групп выявил наличие разных механизмов обеспечения когнитивных функций. У мужчин с дисциркуляторной энцефалопатией и эпилептическими припадками когнитивные функции не связаны с состоянием липидного обмена и качеством кровоснабжения мозга, у мужчин без эпилептических приступов ухудшение когнитивных функций происходит на фоне увеличения концентрации липопротеидов очень низкой плотности. У женщин обеих групп повышение показателя МоСа происходит на фоне повышения качества кровоснабжения головного мозга, что соответствует современным представлениям о его роли в сохранении когнитивных функций.

Ключевые слова: хроническое нарушение мозгового кровообращения, эпилептические припадки, липидный профиль, качество кровоснабжения мозга, когнитивные функции.

UDC 616.895.31-009.24.616-036

Results of Assessing Clinical and Psychopathological Changes in Patients with Symptomatic "Vascular" Epilepsy in Chronic Cerebrovascular Disorders

Musegian M. M., Litovchenko T. A., Bokatieva V. V.

Abstract. *The purpose of the work was to identify clinical and dynamic features and assess the severity of cognitive impairment in patients with chronic cerebrovascular circulation disorder accompanied by epileptic attacks.*

Material and methods. *We conducted a retrospective and prospective analysis of 76 chronic cerebrovascular circulation disorder patients' case records, including 38 patients (17 men and 21 women) who had chronic cerebrovascular circulation disorder accompanied with epileptic attacks. The second group included 38 patients (18 men and 20 women) with chronic cerebrovascular circulation disorder, who had no epileptic attacks. All patients were examined in accordance with the local clinical protocol for the treatment of patients with chronic cerebrovascular circulation disorder.*

Results. *As a result of the conducted studies, we detected significant differences in the neurological state of patients in both groups under study in the frequency of occurrence of the following symptoms: anizoreflexion was observed in the vast majority of patients in the studied groups of both sexes (83% -95% of cases), indicating that they had an organic brain impression; pseudobulbar syndrome occurred quite rarely (in 1-2 patients of each group), which may be explained by the absence of gross violations of the brain in patients; axial signs were observed significantly more often (in 56% -71% of cases).*

Analysis of the distribution of patients with scores according to the MoCA scale showed that 85-95% of patients in both groups had severe cognitive impairment. This number comprised a significant majority. The normal state of cognitive function occurred in 5-10% of patients and dementia was detected in 5-6% of patients. The average value of the index of cerebrovascular circulation in patients of the first group was (0.8 ± 0.15), and (0.8 ± 0.18) in the second group, indicating a slight violation. The majority of lipid profiles showed no differences between the groups of DEP patients who had epileptic attacks and those with no attacks, except for a significantly higher level of total cholesterol in women of the second group ($\chi^2 = 11.7$; $p < 0.05$).

Conclusions. The constructed factor structures of the indicators of men and women in both groups indicate that there are various mechanisms of providing cognitive functions. In men with DEP and epileptic attacks, cognitive function is not related to the lipid metabolism and the quality of cerebrovascular circulation; men without epileptic attacks have deterioration of cognitive function on the background of increasing concentration of very low density lipoprotein. In women of both groups, the increase in the MoCA score is on the background of improving the quality of cerebrovascular circulation, which corresponds to contemporary ideas about its role in preserving cognitive functions.

Thus, the obtained results confirm the significant influence of the cerebrovascular circulation quality and lipid profiles on the state of cognitive functions of chronic cerebrovascular circulation disorder patients with and without epileptic attacks.

Keywords: chronic cerebrovascular circulation disorder, epileptic attacks, lipid profiles, cerebrovascular circulation quality, cognitive functions.

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

Стаття надійшла 05.03.2019 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs04.04.109

УДК 616.711-007.17+615.832.96+615.835

Панченко О. А., Оніщенко В. О., Сердюк І. А.

КЛІНІКО-ФУНКЦІОНАЛЬНА ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ МЕТОДУ ЗАГАЛЬНОЇ ЕКСТРЕМАЛЬНОЇ АЕРОКРІОТЕРАПІЇ В ЛІКУВАННІ ДЕГЕНЕРАТИВНО-ДИСТРОФІЧНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ ХРЕБТА

ДЗ «Науково-практичний медичний реабілітаційно-діагностичний центр МОЗ України»,
Костянтинівка, Україна

rdckonst@ukr.net

У статті представлені результати досліджень ефективності лікування пацієнтів з дегенеративно-дистрофічними захворюваннями хребта із застосуванням загальної екстремальної аерокріотерапії за розробленою методикою.

У дослідженні добровільно взяли участь 178 осіб з дегенеративно-дистрофічними захворюваннями хребта з домінуючим у клінічній картині больовим синдромом на базі ДЗ «Науково-практичний медичний реабілітаційно-діагностичний центр МОЗ України». Як об'єкт, що створює екстремально низьку температуру (нижче -100°C), застосовувалася криокамера «Cryo Therapy Chamber «Zimmer Midizin Systeme» (Німеччина), що дозволяла здійснювати як індивідуальні, так і групові (по 3-4 чол.) сеанси кріотерапевтичного впливу. Досліджувані на момент початку кріолікування не приймали будь-яких медикаментозних знеболювальних препаратів. Сеанси кріотерапевтичного впливу проводилися за методикою О. А. Панченко: тривалість перебування пацієнта в передкамері перед входом в основну камеру становить 30с, після виходу з неї – 10 с; знаходження в основній камері: 1-й день – 30 с, 2-й день – 1 хв, 3-й день – 2 хв, 4-й і наступні дні – 3-4 хв; кількість процедур в курсі становить від 20 до 30.

У результаті лікування у пацієнтів спостерігалося зникнення больового синдрому у 122 осіб (68,5%), помітне зменшення больового синдрому у 56 осіб (31,5%) ($p < 0,05$), збільшення повсякденної рухової активності у 82 осіб (46%), зменшення обмеження при стоянні і ходьбі у 163 пацієнтів (91,5%). Термін купірування вертеброгенного больового синдрому склав 2-5 днів, корінцевого – 4-12 днів.

Застосування методу загальної екстремальної аерокріотерапії в відновлювальному лікуванні осіб з дегенеративно-дистрофічними захворюваннями хребта, дозволило максимально швидко досягти ефективності в боротьбі з больовим і м'язово-тонічним синдромами, зміцнити м'язовий каркас,

збільшити обсяг рухів і витривалість статичних навантажень, поліпшити якість лікування.

Ключові слова: загальна екстремальна аерокріотерапія, індивідуалізація, терморегуляція, м'язова сила, витривалість.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Стаття є фрагментом науково-дослідної роботи «Розробка безпечних методик екстремальної кріотерапії в клінічній практиці», № державної реєстрації 0111U005113.

Вступ. Дегенеративно-дистрофічні захворювання хребта та їх ускладнення є широко поширеними серед населення України. Сучасні реабілітаційні стратегії при комплексному лікуванні дегенеративно-дистрофічних захворювань опорно-рухової системи спрямовані на застосуванні не тільки медикаментозної терапії, а й інноваційних ефективних фізіотерапевтичних методів, здатних одночасно впливати на різні патогенетичні ланки захворювань. Одним з перспективних методів лікування цих захворювань є загальна екстремальна аерокріотерапія [6, 8, 9, 13, 15].

Велика кількість проведених наукових досліджень довело високу клінічну ефективність короткочасного впливу екстремально низької температури на організм людини. Результати таких досліджень в даний час активно застосовуються при відновлювальному лікуванні та реабілітації пацієнтів з різноманітною патологією опорно-рухового апарату в реабілітаційних клініках, ревматологічних центрах, а також спортивно-медичних установах в Європі [5, 7, 10, 11, 14].

Клінічна ефективність повітряної кріотерапії залежить від характеристик температурного впливу (інтенсивність, тривалість, періодичність впливу) та індивідуальних особливостей пацієнта (вид патології, вік, стать, переносимість низької температури). Для досягнення максимальної клінічної ефективності даного фізіотерапевтичного методу при проведенні курсового лікування багатьма авторами

передбачаються різні підходи [1, 2, 3, 12, 16, 17]. На сьогоднішній день проблема оптимального вибору періодичності та тривалості впливу екстремально низької температури на пацієнтів з больовими синдромами різної етіології залишається дискусійною, вимагає подальшого вивчення і методологічного вдосконалення.

Мета дослідження – оцінити ефективність методу загальної екстремальної аерокріотерапії (ЗЕАКТ) в лікуванні дегенеративно-дистрофічних захворювань хребта за допомогою клініко-функціональних методів дослідження.

Матеріал та методи дослідження. У дослідженні добровільно взяли участь 178 осіб з дегенеративно-дистрофічними захворюваннями хребта (дорсопатіями – M42.1-M42.9, M54.0-M54.9 по МКБ-10) з домінуючим у клінічній картині больовим синдромом, що знаходилися на відновлювальному лікуванні у відділенні нейрофізіології і нейрореабілітації ДЗ «Науково-практичний медичний реабілітаційно-діагностичний центр МОЗ України» та отримували курс загальної екстремальної аерокріотерапії (ЗЕАКТ). З них 127 (71,3 %) жінок і 51 (28,7 %) чоловік, середній вік пацієнтів склав $51 \pm 1,7$ року.

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

Обстежувані були відібрані на підставі критеріїв включення і виключення з дослідження, від всіх обстежуваних було отримано добровільну інформовану згоду на вплив екстремально низькою температурою і обстеження в процесі даного виду впливу. Досліджувані на момент початку кріолікування не приймали будь-яких медикаментозних знеболювальних препаратів.

Як об'єкт, що створює екстремально низьку температуру (нижче -100°C), застосовувалася кріокамера «Cryo Therapy Chamber «Zimmer Midizin Systeme» (Німеччина), що дозволяла здійснювати як індивідуальні, так і групові (по 3–4 чол.) сеанси кріотерапевтичного впливу. Процедури проводилися за методикою О. А. Панченко: тривалість перебування пацієнта в передкамері перед входом в основну камеру становить 30 секунд, після виходу з неї – 10 секунд; знаходження в основній камері: перший день – 30 секунд, другий день – 1 хвилина, третій – 2 хвилини, четвертий і наступні дні –

3–4 хвилини; кількість процедур в курсі становить від 20 до 30. Сеанс кріотерапії відпускається щодня по 1 процедурі в день [4]. Здійснювався контроль над системою терморегуляції пацієнтів, що проходили курс кріотерапії, необхідний не тільки для забезпечення безпеки методу і зниження ризику обмороження, але також і для вибору оптимальної схеми проведення кріопроцедур в кожному конкретному випадку. При необхідності курс лікування або сеанс могли бути перервані на прохання пацієнта або об'єктивних причин.

До і після лікування проводилося фізіологічне (динамометрія), клініко-неврологічне та психологічне (диференційований опитувальник самооцінки функціональних станів «Самопочуття-активність-настрій» (САН)) обстеження. Для характеристики больового синдрому застосовувалася візуально-аналогова шкала (ВАШ) болю з реєстрацією інтенсивності болю в функціональних положеннях лежачи, сидячи, стоячи і при ходьбі. Клінічне неврологічне обстеження хворих проводилося за класичною стандартною схемою, прийнятою в клініці нервових хвороб, і доповнювалося вертеброневрологічними методами обстеження для оцінки прояву м'язово-тонічного синдрому.

Ці обстеження дозволили отримати дані про функціональний стан людини, ступень вираженості патології, динаміці стану кожного хворого в процесі курсу кріотерапії, про оцінку знеболюючого ефекту при впливі екстремально низької температури в умовах кріокамери для загальної екстремальної аерокріотерапії.

Статистичну обробку отриманих результатів проводили з використанням програмного забезпечення IBM SPSS Statistics v.20.0.

Результати дослідження та їх обговорення.

Пацієнти з дорсопатіями пред'являли скарги на болі і обмеження рухів уздовж хребетного стовпа, больовий синдром посилювався при тривалому статичному навантаженні, вимушеному положенні тіла, відзначалися епізоди прострілів в хребті, оніміння, мерзлякуватість, похолодання в кінцівках.

У клініко-неврологічному статусі при огляді виявлено зниження сухожильних рефлексів, при пальпації визначалася напруга паравертебральних м'язів спини, позитивні симптоми натягу, порушення чутливості в дерматомах, чутлива пальпація точок Валле. У обстежуваних пацієнтів домінував больовий, м'язово-тонічний і корінцевий синдроми.

Критеріями якості лікування хворих з дегенеративно-дистрофічними захворюваннями були:

1. Зменшення або зникнення больового синдрому.
2. Зменшення або зникнення м'язово-тонічних, корінцевих проявів.

3. Збільшення обсягу рухів в ураженому відділі.
4. Поліпшення самопочуття.
5. Клінічне одужання або поліпшення.

При оцінці інтенсивності больових відчуттів по ВАШ до лікування виражений біль відчували 39 пацієнтів (21,9 %), помірно інтенсивний – 91 (51,2 %), слабе забарвлення болю виявлено у 48 пацієнтів (26,9 %). При оцінці інтенсивності больових відчуттів по ВАШ після лікування спостерігається відсутність болю у 122 пацієнтів (68,5 %), слабе забарвлення болю виявлено у 56 пацієнтів (31,5 %). Середні показники інтенсивності болю за шкалою ВАШ значно знизилися у чоловіків і жінок після курсу лікування (табл. 1)

Таблиця 1 – Середні показники інтенсивності болю за шкалою ВАШ до і після курсу ЗЕАКТ ($M \pm m$)

Дні ЗЕАКТ	Інтенсивність болю, бали	
	чоловіки, n = 51	жінки, n = 127
1-й день	5,9 $\pm$ 0,2	6,2 $\pm$ 0,2
20-й день	2,8 $\pm$ 0,1	3,2 $\pm$ 0,1

Оцінка м'язово-тонічних проявів показала, що до лікування інтенсивність їх кваліфікувалася як помірна (2–3 бали) – в 129 випадку (72,5 %) і слабко виражена (0–1 бал) – у 49 пацієнтів (27,5 %). Після лікування інтенсивність м'язово-тонічних проявів знизилася та кваліфікувалася як помірна (2–3 бали) – в 54 випадках (30,3 %) і слабко виражена (0–1 бал) – у 124 пацієнтів (69,7 %).

В результаті лікування у пацієнтів збільшилася повсякденна рухова активність, зменшилися обмеження при стоянні і ходьбі у 163 пацієнтів (91,5 %). У клініко-неврологічному статусі при огляді виявлено зменшення натягу нервових стовбурів, при пальпації у деяких пацієнтів визначалося помірне напруження паравертебральних м'язів спини, симптоми натягу негативні, порушення чутливості в дерматомах відсутні, при пальпації точок Валле больючість не визначається. Поліпшення рухової активності та клініко-неврологічних проявів настало з четвертої кріопроцедури у 82 осіб (46%). Термін купірування вертеброгенного больового синдрому склав 2-5 днів, корінцевого – 4-12 днів.

За допомогою динамометрії визначали максимальну м'язову силу рук, силову витривалість. В результаті дослідження встановлено, що вихідні значення сили і витривалості у чоловіків і жінок достовірно розрізнялися ($p < 0,05$). У жінок початкове середнє значення сили склало $22,0 \pm 0,9$ (95 % ДІ 20–24) кгс, у чоловіків – $44,0 \pm 1,5$ (95% ДІ 40–46) кгс. М'язова витривалість у жінок до курсу склала в середньому $32,5 \pm 2,9$ (95% ДІ 30–40), у чоловіків – $45,0 \pm 4,1$ (95% ВІ 45–50) (табл. 2).

Таблиця 2 – М'язова сила і м'язова витривалість до і після курсу ЗЕАКТ

Дослідження	чоловіки, n = 51		жінки, n = 127	
	1-й день ЗЕАКТ	20-й день ЗЕАКТ	1-й день ЗЕАКТ	20-й день ЗЕАКТ
М'язова сила, кгс	44,0 $\pm$ 1,5	45,5 $\pm$ 2,7	22,0 $\pm$ 0,9	22,5 $\pm$ 0,9
М'язова витривалість, с	45,0 $\pm$ 4,1	50,0 $\pm$ 1,7	32,5 $\pm$ 2,7	33,2 $\pm$ 1,6

Окремо взятий сеанс ЗЕАКТ характеризувався збільшенням м'язової сили і витривалості у пацієнтів обох статей. Значення сили у жінок і у чоловіків збільшувалася в середньому на 1 (95 % ДІ 0–2) кгс ($p < 0,05$). М'язова витривалість у жінок змінювалася в середньому на 2 (95 % ВІ 1–3) секунди, у чоловіків на – 1 (95 % ВІ 0–4) з ($p < 0,05$). Ці зміни говорять про стимулюючу дію сеансу кріотерапії на організм людини, який покращує функціональний стан нервово-м'язового апарату.

Впливу всього курсу ЗЕАКТ на значення показників сили у жінок виявлено не було, у чоловіків збільшилася в середньому до $45,5 \pm 2,7$ ($p < 0,05$). Після курсу ЗЕАКТ у чоловіків витривалість збільшилася в середньому на 4 (95 % ДІ 2–6) з і становила $50 \pm 1,7$ (95 % ДІ 49–55) з ($p < 0,05$), у жінок витривалість практично залишилася на колишньому рівні $33,2 \pm 1,6$ (95 % ДІ 26–47) з ($p > 0,05$) (табл. 2).

В результаті проведеного лікування 100 % пацієнтів були виписані з поліпшенням. Спостерігалось зникнення больового синдрому у 122 осіб (68,5 %), помітне зменшення больового синдрому – 56 осіб (31,5 %) ($p < 0,05$). Випадків погіршення стану хворих в процесі лікування не відзначено, побічних ефектів і ускладнень при проведенні процедур не спостерігалось.

Для встановлення змін психологічного стану пацієнтів респондентам пропонувалося визначити свій домінуючий стан за шкалами самооцінки функціональних станів «самопочуття», «активність» і «настрій». За результатами психодіагностики до, під час і після ЗЕАКТ статистично значущих змін в показниках чоловічої та жіночої груп не діагностовано, тому аналізувалися показники загальної групи пацієнтів з патологією опорно-рухового апарату.

Позитивна динаміка психічного стану пацієнтів відзначалася з 10 дня кріовпливу і виявлялася у вигляді зростання бальних оцінок за шкалами самопочуття, активності і настрою до двадцятого дня кріокурсу ($p < 0,01$) (табл. 3).

Індивідуалізація процедур загальної екстремальної аерокріотерапії по тривалості перебування, температурному режиму та вологості дозволяє

Таблиця 3 – Динаміка показників самооцінки функціональних станів пацієнтів під час ЗЕАКТ, (Me $\pm$ m)

Шкали самооцінки функціональних станів	Дні ЗЕАКТ	Me $\pm$ m	min	max	ДІ (25%; 75%)
Самопочуття	1-ий день	5,25 $\pm$ 0,52	2,1	6,0	(4,21; 6,29)
	10-ий день	5,28 $\pm$ 0,48	1,6	6,1	(4,33; 6,24)
	20-ий день	5,48 $\pm$ 0,40	3,1	6,2	(4,67; 6,29)
Активність	1-ий день	5,79 $\pm$ 0,66	2,5	6,0	(4,49; 7,10)
	10-ий день	5,76 $\pm$ 0,54	2,8	6,1	(4,70; 6,83)
	20-ий день	6,56 $\pm$ 0,69	2,8	6,4	(5,21; 7,92)
Настрій	1-ий день	4,91 $\pm$ 0,31	2,1	5,9	(4,31; 5,51)
	10-ий день	5,77 $\pm$ 0,54	3	6,0	(4,70; 6,83)
	20-ий день	6,64 $\pm$ 0,69	3,1	6,6	(5,28; 7,1)

розширити діапазон застосування методики, підвищити ефективність і об'єктивізувати дані про кріотерапію, як про ефективний лікувальний метод.

Клінічні спостереження показали хорошу переносимість процедур і відсутність негативних реакцій. Всі хворі відзначали зменшення вихідного болю і полегшення виконання фізичних вправ. Поліпшення наставало вже після четвертої кріо процедури. Після курсу ЗЕАКТ спостерігалось значиме зниження болю і запалення аж до повного купірування больового синдрому і деструктивних запальних реакцій, збільшення обсягу рухів.

Згідно даних фахової зарубіжної та вітчизняної літератури, і отриманих результатів власних досліджень пропонується алгоритм лікування пацієнтів з дегенеративно-дистрофічними захворюваннями хребта. Вдосконалена нами методика і технологія кріотерапії дозволяє підвищити ефективність проведення загальної повітряної кріотерапії та досягти бажаного лікувального ефекту.

Висновки

1. Застосування методу загальної екстремальної аерокріотерапії в відновлювальному лікуванні осіб з дегенеративно-дистрофічними захворюваннями хребта, дозволило досягти максимально швидкої ефективності в боротьбі з больовим і м'язово-тонічним синдромом, зміцнити м'язовий каркас, збільшити обсяг рухів і витривалість статичних навантажень, поліпшити якість лікування.
2. В результаті кріовпливу повністю зникла біль у 68,5 % пацієнтів, значно зменшилася у 31,5 % пацієнтів.
3. Окремо взятий сеанс ЗЕАКТ у хворих з патологією опорно-рухового апарату характеризувався збільшенням м'язової сили і витривалості у пацієнтів обох статей. Це свідчить про стимулюючий вплив сеансу кріотерапії на організм людини, покращує функціональний стан нервово-м'язового апарату.
4. Встановлено, що кріотерапія має позитивний ефект в лікуванні патології опорно-рухового апарату, що підтверджується поліпшенням не тільки фізичного, а й емоційного стану пацієнтів.

Перспективи подальших досліджень. Надалі планується продовжувати на доказовому рівні оцінювати ефективність застосування методу кріотерапії при захворюваннях опорно-рухового апарату і м'язової системи, динаміку больового синдрому, регрес запального процесу, поліпшення рухової активності для підвищення ефективності реабілітаційного процесу, скорочення термінів лікування, зменшення фінансових витрат на лікарські засоби.

References

1. Antonova VO. Patient's psychophysiological conditions estimation under influence of ultralow temperatures. *Pitannya eksperimental'noi ta klinichnoi medicini*. Donec'k: Donec'kij nacional'nij medicnij universitet imeni M Gor'kogo; 2010; 1(14): 17-23. [Russian]
2. Tetyura SM. Pre-dosed extreme cryoinfluence impact on senior patients' haemodynamic peripheral indexes. *Pitannya eksperimental'noi ta klinichnoi medicini*. Donec'k: Donec'kij nacional'nij medicnij universitet imeni M Gor'kogo; 2011; 1(15): 75-81. [Russian]
3. Volotovskaya AV, Koltovich GK, Kozlovskaya LE, Mumin AN. *Cryotherapy: a teaching aid*. Minsk: BelMAPO; 2010. 26 s. [Russian]
4. Patent 91816 Ukraine, MPK A61B 5/00 (2014.01). Sposib provedennya zagalnoyi povltryanoyi krloterapiyi za metodikoyu Panchenka OA / Panchenko OA (UA). № u201403031; zayavl. 25.03.2014; opubl. 10.07.14, Byul. № 13. 5 s. [Ukrainian]
5. Banfi G, Lombardi G, Colombini A, Melegati G. Whole-body cryotherapy in athletes. *Sports Med*. 2010; 40(6): 509-17. PMID: 20524715. DOI: 10.2165/11531940-000000000-00000
6. Bouzigon R, Grappe F, Ravier G, Dugue B. Whole- and partial-body cryostimulation cryotherapy: current technologies and practical applications. *J Therm Biol*. 2016; 61: 67-81. PMID: 27712663. DOI: 10.1016/j.jtherbio.2016.08.009
7. Cholewka A, Stanek A, Sieroń A, Drzazga Z. Thermography study of skin response due to whole-body cryotherapy. *Skin Res Technol*. 2012; 18(2): 180-7. DOI: 10.1111/j.1600-0846.2011.00550.x

8. Cuttell S, Hammond L, Langdon D, Costello J. Individualising the exposure of -110°C whole body cryotherapy: the effects of sex and body composition. *J Therm Biol.* 2017; 65: 41-7. PMID: 28343574. DOI: 10.1016/j.jtherbio.2017.01.014
9. Guillot X, Tordi N, Mouro L, Demougeot C, Dugue B, Prati C, Wendling D. Cryotherapy in inflammatory rheumatic diseases: a systematic review. *Expert Review of Clinical Immunology.* 2014; 10(2): 281-94. PMID: 24345205. DOI: 10.1586/1744666X.2014.870036
10. Hirvonen H, Kautiainen H, Moilanen E, Mikkelsson M, Leirisalo-Repo M. The effect of cryotherapy on total antioxidative capacity in patients with active seropositive rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int.* 2017; 37(9): 1481-7. DOI: 10.1007/s00296-017-3771-9
11. Lubkowska A, Chudecka M, Klimek A, Szygula Z, Fraczek B. Acute effect of a single whole-body cryostimulation on prooxidant-antioxidant balance in blood of healthy, young men. *Journal of Thermal Biology.* 2008; 33(8): 464-7. DOI: 10.1016/j.jtherbio.2008.08.003
12. Miller E, Markiewicz Ł, Saluk J, Majsterek I. Effect of short-term cryostimulation on antioxidative status and its clinical applications in humans. *Eur J Appl Physiol.* 2012; 112 (5): 1645-52. PMID: 21874554. PMCID: PMC3324698. DOI: 10.1007/s00421-011-2122-x
13. Peres D, Sagawa YJR, Dugué B, Domenech SC, Tordi N, Prati C. The practice of physical activity and cryotherapy in rheumatoid arthritis: systematic review. *Eur J Phys Rehabil Med.* 2017; 53(5): 775-87. DOI: 10.23736/S1973-9087.16.04534-2
14. Sieron A, Cieslar G, Stanek A, Eds. *Cryotherapy. Theoretical bases, biological effects, clinical applications.* Al-famedica press; 2010. 158 s. [Polish]
15. Stanek A, Cholewka A, Cieslar G, Rosmus-Kuczia I. The assessment of the analgesic action of whole-body cryotherapy in patients with ankylosing spondylitis. *Fizjoterapia Polska.* 2011; 11(1): 49-55. [Polish]
16. Stanek A, Cielar G, Strzelczyk J, Kasperczyk S, Sieroń-Stoltny K, Wiczowski A, et al. Influence of cryogenic temperatures on inflammatory markers in patients with ankylosing spondylitis and healthy volunteers. *Polish J of Environ. Stud.* 2010; 19(1): 167-75. [Polish]
17. Stanek A, Sieroń-Stoltny K, Romuk E, Cholewka A, Wielkoszyński T, Cieślars G, et al. Whole-Body Cryostimulation as an Effective Method of Reducing Oxidative Stress in Healthy Men. *Adv Clin Exp Med.* 2016; 25(6): 1281-91. DOI: 10.17219/acem/65980

УДК 616.711-007.17+615.832.96+615.835

КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ МЕТОДА ОБЩЕЙ ЭКСТРЕМАЛЬНОЙ АЭРОКРИОТЕРАПИИ В ЛЕЧЕНИИ ДЕГЕНЕРАТИВНО-ДИСТРОФИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПОЗВОНОЧНИКА

Панченко О. А., Онищенко В. О., Сердюк И. А.

Резюме. В статье представлены результаты исследований эффективности лечения пациентов с дегенеративно-дистрофическими заболеваниями позвоночника с применением общей экстремальной аэрокриотерапии по разработанной методике.

В исследовании добровольно приняли участие 178 человек с дегенеративно-дистрофическими заболеваниями позвоночника с доминирующим в клинической картине болевым синдромом на базе ГУ «Научно-практический медицинский реабилитационно-диагностический центр МЗ Украины». В качестве объекта, создающего экстремально низкую температура (ниже -100°C), применялась криокамера «Cryo Therapy Chamber «Zimmer Midizin Systeme» (Германия). Исследуемые на момент начала криолечения не принимали каких-либо медикаментозных обезболивающих препаратов. Сеансы криотерапевтического воздействия проводились по методике О.А. Панченко: длительность пребывания пациента в предкамере перед входом в основную камеру составляет 30с, после выхода из нее – 10 с; нахождение в основной камере: 1-й день – 30 с, 2-ой день – 1 мин, 3-й день – 2 мин, 4-й и последующие дни – 3-4 мин; количество процедур в курсе составляет от 20 до 30.

В результате лечения у пациентов наблюдалось исчезновение болевого синдрома у 122 человек (68,5%), заметное уменьшение болевого синдрома у 56 человек (31,5%) ($p < 0,05$), увеличение повседневной двигательной активности у 82 человек (46%), уменьшение ограничения при стоянии и ходьбе у 163 пациентов (91,5%). Срок купирования вертеброгенного болевого синдрома составил 2-5 дней, корешкового – 4-12 дней.

Применение метода общей экстремальной аэрокриотерапии в восстановительном лечении лиц с дегенеративно-дистрофическими заболеваниями позвоночника, позволило достичь максимально быстрой эффективности в борьбе с болевым и мышечно-тоническим синдромами, укрепить мышечный каркас, увеличить объем движений и выносливость статических нагрузок, улучшить качество лечения.

Ключевые слова: общая экстремальная аэрокриотерапия, индивидуализация, терморегуляция, мышечная сила, выносливость.

UDC 616.711-007.17+615.832.96+615.835

Clinical and Functional Assessment of the Effectiveness of the General Extreme Aerocryotherapy Method in Treatment of Degenerative-Dystrophic Diseases of the Spine
Panchenko O., Onishenko V., Serdyuk I.

Abstract. The article represents the results of studies on the effectiveness of the treatments of patients with the spine degenerative-dystrophic diseases using general extreme aerocryotherapy according to the developed methodology.

Material and methods. The study was done on 178 voluntary patients with the spine degenerative-dystrophic diseases with a dominating pain syndrome. The research was made on the basis of the State Institute "Scientific and Practical Medical Rehabilitation and Diagnostic Centre of the Ministry of Health in Ukraine". As an object to create an extremely low temperature (below – 100 degrees Celsius), a cryochamber "Cryotherapy Chamber "Zimmer Midizin Systeme" (Germany) was used which allows for both individual and group (3-4 people) sessions of cryo-therapeutic exposure. Patients who took part in the study at the onset of cryotherapy did not take any anesthetic drugs (medication). The sessions of cryotherapy were carried out according to the O. A. Panchenko's method: the duration of the patients' stay in the pre-chamber before entering the main chamber was 30 seconds, after leaving it was 10 seconds; in the main chamber: first day was for 30 seconds, second day was for a minute, third day was for 2 minutes, fourth and subsequent days were for 3-4 minutes. The whole course included from 20 to 30 procedures.

Results and discussions. As a result of the treatment, patients experienced the disappearance of pain syndrome (122 patients – 68.5%), a noticeable decrease in pain syndrome (56 patients – 31.5%), an increase in daily physical/motor activity (82 patients – 46%), reduced restraint on standing and walking (163 patients – 91.5%). In the clinical and neurological status, during the examination we noted a decrease in the tension of the nerve trunks, during palpation it was determined moderate tension of the back paravertebral muscles in some patients, tension symptoms were negative, impairment of sensitivity in dermatomes was absent and palpation of Valle points was not detected. The effect from a single session of general extreme aerocryotherapy was characterized by an increase in muscle strength and endurance for patients of both sexes. The term of relief of vertebral pain syndrome was 2-5 days, radicular one – 4-12 days.

Conclusions. The application of the method of general extreme aerocryotherapy in the rehabilitation treatment of people with spine degenerative-dystrophic diseases allowed achieving the most rapid effectiveness in combating pain and muscular-tonic syndromes, strengthening the muscular frame, increasing the range of motion and endurance of static loads, improving the quality of treatment.

Keywords: general extreme aerocryotherapy, individualization, thermoregulation, muscle strength, endurance.

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

Стаття надійшла 31.03.2019 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs04.04.115

УДК 616.61-002:616.72-002.771]- 616.61-002.17

Приткова Г. В.

ДИНАМІКА ІНТЕРЛЕЙКІНУ-6 ЯК ПРЕДИКТОРА ФОРМУВАННЯ НИРКОВОЇ ДИСФУНКЦІЇ ТА КРИТЕРІЮ ЕФЕКТИВНОСТІ НЕФРОПРОТЕКТИВНОЇ СТРАТЕГІЇ ПРИ РАНЬОМУ РЕВМАТОЇДНОМУ АРТРИТІ

Запорізький державний медичний університет, Україна

cardiology@mail.ru

Ревматоїдний артрит – одне з найбільш тяжких хронічних захворювань людини, яке характеризується вираженням запаленням із проліферацією синовіальної оболонки суглобів, ураженням внутрішніх органів і систем, багаторічною персистою активністю запалення і поступовим руйнуванням структури суглобів і периакулярних тканин.

Мета дослідження – вивчити прогностичне значення надлишкової експресії інтерлейкіну-6 у формуванні нефропатії та оцінити адекватність нефропротективної терапії в дебюті ревматоїдного артриту.

У дане дослідження були включені 35 хворих у віці старше 18 років, з раннім ревматоїдним артритом (тривалістю симптомів захворювання не більше 12 місяців). Вік пацієнтів в середньому склав $50,71 \pm 2,25$ років (від 18 до 76 років), 80% жінок, середня тривалість захворювання на момент першого дослідження склала $9,21 \pm 0,43$ місяці.

Побудовано рівняння розрахунку персональної ймовірності наявності субклінічної ренальної дисфункції, що розраховується за формулою $p = 1/1 + e^{-z}$, де $z = 15,625 + 0,045 \times \text{ІЛ-6}$ (чутливість запропонованого методу склала близько 83%, що є досить високим показником і вказує на можливість клінічної апробації отриманої математичної моделі для якісного прогнозу ризику формування нефропатії при ревматоїдному артриті).

Терапія препаратом «Актема», крім достовірного клінічного ефекту, характеризувалася високою нефропротективною активністю. Так, зменшення екскреції мікропротеїну з сечею склало 22,17% і 31,92% для мікроальбуміну і β_2 -мікроглобуліну, відповідно ($p < 0,05$ в усіх випадках). При цьому спостерігалось статистично значуще підвищення резервної фільтраційної функції нирок без зниження вихідного рівня гломерулярної фільтрації за кліренсом ендogenous креатиніну. Також відзначено регрес порозності гломерулярного фільтра.

Отримані дані дозволяють розглядати ІЛ-6 не тільки як субклінічний предиктор порушення функ-

ціонального статусу нирок, але і як потенційний маркер для оцінки нефропротективного ефекту проведеної терапії у хворих з рРА.

Ключові слова: інтерлейкін-6, мікроальбумінурія, регресія, ранній ревматоїдний артрит.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дана робота виконана в рамках НДР кафедри внутрішніх хвороб №3 ЗДМУ «Патогенетичні механізми розвитку, клініко-прогностичні аспекти та стратегія медикаментозної корекції ураження серцево-судинної системи при коморбідному перебігу деяких захворювань внутрішніх органів», № держ. реєстрації 01154003876.

Вступ. Ревматоїдний артрит (РА) – одне з найбільш тяжких хронічних захворювань людини, яке характеризується вираженням запаленням із проліферацією синовіальної оболонки суглобів, ураженням внутрішніх органів і систем, багаторічною персистою активністю запалення і поступовим руйнуванням структури суглобів і периакулярних тканин. Протягом перших 5 років хвороби більше 40% хворих РА стають інвалідами [1]. Крім того, багато авторів повідомляють, що РА знижує тривалість життя хворих в середньому на 10 років, хоча при контрольованому багаторічному лікуванні хворих тривалість їх життя може бути порівняна з загальнопопуляційною [2].

Актуальність ревматичних захворювань не обмежується тільки їх зростаючою поширеністю, а визначається також впливом на тривалість і якість життя, показниками непрацездатності. Відомо, що РА призводить до підвищення частоти смертності пацієнтів, скорочуючи тривалість життя в середньому на 3-10 років. Факторами ризику високої смертності при РА є похилий вік, біла раса, низька маса тіла, високі рівні ШОЕ і С-реактивного білка, високі значення індексу DAS28, ревматоїдні вузлики і використання преднізолону [3].

Прозапальні цитокіни, що циркулюють у високих концентраціях в крові пацієнтів із ревматичними

захворюваннями, здатні активувати клітини ендотелію, стимулювати продукцію молекул адгезії, селективних факторів росту, знижувати продукцію оксиду азоту. Дерегульований рост синовіальних фібробластів вторинний стосовно накопичення клітинних дефектів і продукції аутокринно діючих ростових факторів. Багато цитокінів і ростових факторів, що експресуються в запаленій синовії при РА, включаючи IL-6, EGF (epidermal growth factor) і тромбоцитарний фактор росту PDGF (platelet-derived growth factor), активують транскрипційний фактор STAT3 (signal transducer and activator of transcription 3), залучений в мітогенну сигнальну трансдукцію [4].

Резистентність до апоптозу синовіальних фібробластів тісно пов'язана з прогресивною деструкцією суглобового хряща. Ключовим медіатором всіх форм кісткових ускладнень при РА є остеокласти. Фактор диференціювання остеокластів, білок RANKL (receptor activator of NFkB ligand), відомий як ліганд остеопротегерину, є фактором ерозії кістки при РА. Активовані синовіальні Т-клітини експресують як мембранозв'язані, так і розчинні форми цього білка. У ревматоїдній синовії джерелом RANKL служать також фібробласти. Крім того, TNF- α і IL-1 β стимулюють продукцію IL-6 і RANKL стромальними клітинами і остеобластами. У присутності пермісивного рівня RANKL TNF- α безпосередньо стимулює диференціювання макрофагальних і мієлоїдних клітин-попередників в остеокласти [5].

Вітчизняними і зарубіжними авторами в проспективному оглядовому дослідженні було показано, що ураження нирок при РА мають близько половини пацієнтів. Також автори роблять висновок про те, що необхідне регулярне дослідження функції нирок навіть при нормальному рівні креатиніну, а також – дослідження сечового осаду. Було показано, що в клінічній практиці недооцінюється необхідність корекції дози базисних препаратів – половина пацієнтів в дослідженні отримувала не відповідну дозу метотрексату. У хворих із ураженням нирок при високому ризику токсичності препарату доза повинна призначатися з урахуванням функції нирок [6].

Ранньою ознакою ураження нирок є мікроальбумінурія (МАУ), добре вивчена у хворих на цукровий діабет і розглянута в якості діагностичного критерію початкової діабетичної нефропатії, а також при серцево-судинній патології [7].

М.О. Тяпкіною на групі з 83 пацієнтів, було показано, що у хворих із РА концентрація в сечі альбуміну вище, ніж у здорових осіб. При цьому підвищення сечової екскреції альбуміну взаємопов'язане з факторами ризику кардіоваскулярних катастроф,

які вважаються традиційними (артеріальна гіпертензія, дисліпідемія), а також із новими факторами ризику (швидкість пульсової хвилі в аорті, товщина intima media сонних артерій) і особливостями перебігу РА (кратність прийому нестероїдних протизапальних засобів (НПЗЗ)) [8].

Згідно з дослідженням М. М. Батюшіна і Е. А. Виставкіної, серед хворих РА поширеність хронічної хвороби нирок (ХХН) становить 36% і проявляється зниженням швидкості клубочкової фільтрації – менше 90 мл / хв / 1,73 м² – в 31% випадків, а також визначаються МАУ – в 24%, протеїнурію (ПУ) – в 11%, гіперкреатинемія і підвищення сечовини і сечової кислоти крові у 7% хворих, а також лейкоцитурія, зниження концентраційної функції нирок. При цьому у хворих РА розвиток ХНН і ступінь вираженості її проявів визначаються тривалістю і активністю основного захворювання, віком, наявністю артеріальної гіпертензії, дисліпідемією та підвищенням рівня глюкози крові [9].

При РА трудовий прогноз безпосередньо пов'язаний з клінічними особливостями захворювання і ефективністю проведеної терапії. За відсутності лікування протягом 5 років близько 50%, а через 10-15 років майже 90% пацієнтів із РА стають інвалідами [10]. Ранні стадії РА є критичними щодо структурних змін в суглобах. Встановлено, що кісткові ерозії розвиваються в перші 6 місяців захворювання приблизно у 40% пацієнтів і більш ніж у 70% пацієнтів в перші два роки від початку симптомів. При ранньому РА (rPA) факторами ризику несприятливого трудового прогнозу є: стійкий поліартрит, висока активність, серопозитивність, виражені функціональні порушення, поява ерозій протягом першого року хвороби, системні прояви, занадто молодий або похилий вік дебюту РА, погані соціально-економічні умови життя. Прогноз при РА настільки ж несприятливий, як при цукровому діабеті 1 типу, лімфогранулематозі 4 ступеня, одночасному ураженні 3 коронарних артерій [11].

Отже, ранній ревматоїдний артрит являє собою актуальну проблему сучасної ревматології, а верифікація діагнозу rPA на ранніх стадіях дозволяє своєчасно призначити адекватну терапію, включаючи базові засоби патогенетичної спрямованості, що значно змінює характер перебігу захворювання, знижує темпи рентгенологічного прогресу хвороби, істотно покращує прогноз захворювання і, в кінцевому підсумку, сприяє досягненню клініко-лабораторно ремісії.

Дослідження, присвячені вивченню патології нирок у хворих із rPA, в яких відображається вплив клінічних, лабораторних та інструментальних даних, а також супутньої терапії артриту на формування ниркової дисфункції нечисленні або суперечливі,

що визначило актуальність подальшого вивчення даної проблеми. Також, представлені дані літератури свідчать про актуальність розробки алгоритму ранньої діагностики РА, визначення чинників ризику для його прогресування і вибір адекватних хворобомодифікуючих протиревматичних препаратів, що застосовуються в якості перших базисних засобів для його лікування.

Мета дослідження: вивчити прогностичне значення надлишкової експресії інтерлейкіну-6 у формуванні нефропатії та оцінити адекватність нефропротективної терапії в дебюті ревматоїдного артриту.

Матеріал та методи дослідження. У дане дослідження були включені 35 хворих у віці старше 18 років, з раннім РА (тривалістю симптомів захворювання не більше 12 місяців). Вік пацієнтів в середньому склав $50,71 \pm 2,25$ років (від 18 до 76 років), 80% жінок, середня тривалість захворювання на момент первинного дослідження склала $9,21 \pm 0,43$ місяці. Супутньої патології, потенційно здатної вплинути на досліджувані параметри (включаючи артеріальну гіпертензію), не було. Більшість хворих мали серопозитивний варіант захворювання (за ревматоїдним фактором, або за АС-РА), клінічна активність процесу відповідно до категоризації індексу DAS28 відносилася до «високої» активності, з помірним порушенням функціонального статусу за даними опитувальника HAQ.

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

На момент включення 24 пацієнта в якості терапії регулярно отримували нестероїдні протизапальні препарати, інші пацієнти отримували глюкокортикостероїди (ГК).

Всі пацієнти були розділені на 2 підгрупи: 1 – отримувала МТХ (23 людини), 2 – тоцилізумаб (ТЦЗ) («Ф. Хоффман-ля Рош Лтд», Швейцарія, «Актенра») (12 осіб) – гуманізовані моноклональні антитіла (IgG1), що володіють здатністю зв'язуватися з мембранною і розчинною (р) формами ІЛ-6, блокуючи передачу внутрішньоклітинного активаційного сигналу ІЛ-6, що призводить до пригнічення залежних від останнього імунізапальних реакцій. У разі недостатньої ефективності, пацієнт виводився з дослідження, його дані не враховувалися.

Всім хворим 2 підгрупи проводилося по 12 інфузій тоцилізумабу в дозі 8 мг/кг внутрішньовенно

з інтервалом в місяць на фоні базисної терапії, НПЗЗ та ГК. Клінічні та лабораторні показники аналізувалися безпосередньо перед початком терапії і після закінчення лікування (52 тижні). Для оцінки ефективності терапії ТЦЗ використовували критерій EULAR [12].

Всім пацієнтам проводилися традиційний загальноклінічний (включаючи лейкоцитарну формулу і ШОЕ) і біохімічний аналізи крові, визначався гострофазовий реактант (С-реактивний протеїн (СРП)).

Визначали рівень ІЛ-6 (ІЛ-6 Systems, Minneapolis, MN, USA). Рівень екскреції альбуміну і β_2 -мікроглобуліну з сечею досліджували імуноферментним методом, використовуючи набори фірми ORGenTec GmbH, (Німеччина) згідно з інструкцією. Виразність альбумінурії реєстрували з урахуванням статі за шкалою: норма: <17 мг/г креатиніну для чоловіків; <25 мг/г креатиніну для жінок; мікроальбумінурія: 17-250 мг/г креатиніну для чоловіків; 25-355 мг/г креатиніну для жінок; протеїнурія: > 250 мг/г креатиніну для чоловіків; > 355 мг/г креатиніну для жінок.

Також розраховували співвідношення альбумін-креатинін (Microalb/Creat, A/K) ранкової порції сечі та індекс клубочкової проникності (ІКП), що відображає середню концентрацію альбуміну в клубочковому ультрафільтраті, за формулою: $ІКП = \frac{P \cdot V}{ШКФ}$, де P – концентрація альбуміну, що екскретується з сечею (мг/л); V – хвилинний діурез (мл/хв). Концентрацію креатиніну в сироватці крові та сечі визначали уніфікованим методом з використанням кольорової реакції Jaffe (метод Popper). Швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) розраховували за формулою Cockcroft-Gault.

В якості контрольної групи обстежили 20 практично здорових осіб із близькими гендерними характеристиками та віком з основною групою ($48,33 \pm 2,74$, 15 жінок).

Дані представляли у вигляді: середнє значення $\pm$ стандартна помилка середньої величини. Для перевірки гіпотези про нормальність розподілу варіант, виражених у кількісній шкалі, застосовували критерій Shapiro-Wilk. Коли неможливо було відкинути нульову гіпотезу про статистично значущі відмінності розподілу змінних від нормального, використовували непараметричні методи аналізу даних, а в інших випадках параметричні методи (U-критерій Mann-Whitney для 2-х незв'язаних вибірок). Порівняння груп за якісною ознакою, а також при дослідженні частоти зустрічі показників, проводили за допомогою критерію χ^2 з аналізом таблиць спряженості з поправкою Йейтса. Оцінку достовірності коефіцієнтів кореляції проводили, порівнюючи розраховані коефіцієнти з критичними (виходячи з властивостей коефіцієнтів кореляції та ступенів свободи).

Результати дослідження оброблені із застосуванням статистичного пакету ліцензійної програми «STATISTICA® for Windows 6.0» (StatSoft Inc., № AXXR712D833214FAN5), а також «SPSS 16.0», «Microsoft Excel 2003». Для всіх видів аналізу статистично значущими вважали відмінності при $p < 0,05$.

Результати дослідження. Актуальність розробки і клінічного застосування індивідуальної моделі для об'єктивної кількісної оцінки ризику формування ниркової дисфункції при рРА пов'язана з необхідністю визначення ролі змін рівня експресії ІЛ-6 в прогнозі розвитку порушення функціонального стану нирок і для своєчасної нефропротекції.

У доступних наукових джерелах часто використовуються різні математичні методи прогнозування, однак не враховуються деякі інформаційні та об'єктивні дані цитокінового статусу, як потенційних предикторів розвитку ренальної дисфункції. У зв'язку з цим, для розробки прогностичної моделі та раціоналізації ренопротективної стратегії лікування при рРА застосували логістичний регресійний аналіз з оцінкою якості прогнозу розрахованого рівняння.

В якості кінцевої точки аналізували наявність надлишкової екскреції мікроальбуміну з сечею, традиційного маркера нефропатії, при паралельній гіпер-бета-мікроглобулінурії. Далі виконаний аналіз залежності дихотомічної змінної (наявність або відсутність кумулятивного для кінцевої точки) від автономного регресору, котрий розглядали як рівень ІЛ-6, як потенційного предиктора, що асоціювався з ризиком формування нефропатії.

Розраховувались показники оцінки універсальних критеріїв якості отриманої моделі та значення об'єднаних тестів ($\chi^2=22,814$, при рівні значущості $p < 0,001$), що свідчило про коректність і адекватність побудованої моделі логістичної регресії.

Згідно зведеної таблиці адекватності прогнозу згідно з отриманою моделлю, якість наближення регресійної моделі досить для побудови достовірного прогнозу, причому отримана модель описує близько 70% всієї дисперсії ознаки. Мірою функції подібності служить від'ємне значення подвоєного логарифму цієї функції $-2 \log (2LL)$, яке склало 19,065. Показники R^2 Кокса і Снелла (0,479), Нейджелкерка (0,686) є ознаками визначеності (псевдокоєфіцієнти детермінації, отримані на основі відно-

шення функції правдоподібності моделей тільки з константою і з усіма коефіцієнтами), вказуючи на ту частину дисперсії, яку можна визначити за допомогою логістичної регресії. Міра визначеності за Коксом і Снеллом має той недолік, що значення, рівне 1, є теоретично недосяжним. Цей недолік усунуто завдяки модифікації даного способу за методом Нейджелкерка. Після фінального кроку отримана досить адекватна модель категоріальної регресії: критерій χ^2 22,8 ($p < 0,001$), коефіцієнт детермінації Нейджелкерка 69% (цей % мінливості залежної величини можна пояснити за допомогою запропонованого аргументу – в нашому випадку ІЛ-6).

Результати логістичної регресії та її коефіцієнти для оцінки прогностичної значимості ІЛ-6 щодо формування ренальної дисфункції у пацієнтів з РА представлені в **таблиці 1**.

Персональна ймовірність виникнення ренальної дисфункції розраховується за формулою:

$$p = \frac{1}{1 + e^{-z}},$$

де p – відсоткова ймовірність наявності нефропатії;
 $z = -15,625 + 0,045 \times \text{ІЛ-6}$.

Слід зазначити, що чутливість запропонованого методу склала близько 83%, що є досить високим показником і свідчить про можливість клінічної апробації отриманої математичної моделі для якісного прогнозу ризику ренальної дисфункції при РА.

Отримані дані дозволяють розглядати ІЛ-6 не тільки як субклінічний предиктор порушення функціонального статусу нирок, але і як потенційний маркер для оцінки нефропротективного ефекту проведеної терапії у хворих із рРА.

На тлі проведеної терапії «Актемра» позитивний клінічний ефект спостерігався у всіх пацієнтів. Він проявлявся виразною редукцією суглобового синдрому. Пацієнти відзначали зменшення часу ранкової скутості, інтенсивності больового синдрому, зниження кількості болючих і припухлих суглобів, а також збільшення обсягу рухів в них (що було підтверджено також при об'єктивному огляді). Зменшення потреби в НПЗЗ стало одним з важливих параметрів при оцінці ефективності лікування, а використання індексу DAS28 в динаміці дозволило об'єктивізувати отримані результати.

Таблиця 1 – Результати логістичної регресії для оцінки прогностичної значимості ІЛ-6 щодо формування ренальної дисфункції у пацієнтів з РА

Предиктор	B	Стандарт-на помилка	Статистика W Вальда	Ступені свободи, df	Рівень p	Exp (B)	95% довірчий інтервал для EXP(B)	
ІЛ-6	0,045	0,015	9,18	1	0,002	1,046	1,016	1,075
Константа	-15,625	5,011	9,723	1	0,001	<0,001		

До початку терапії ТЦЗ ремісія за DAS 28 ($<2,6$) була досягнута у 9 пацієнтів (75%) і SDAI ($\leq 3,3$) – у 5 (41,7%). Також відзначалося зниження СРБ до нормальних величин вже після 3 ін'єкції та до кінця терапії, а у 2 пацієнтів спостерігалася сероконверсія (АЦЦП-негативні результати, антитіла до циклічного цитрулінівмісного пептиду). При цьому небажані явища на тлі проведеної терапії не було виявлено.

Слід зазначити прогнозоване зниження рівня ІЛ-6 на 28,24% ($p<0,05$) порівняно з базовими величинами. Крім цього, терапія препаратом «Актенра», крім достовірного клінічного ефекту, характеризувалася високою нефропротективною активністю. Так, зменшення екскреції мікропротеїнів з сечею склала 22,17% і 31,92% для мікроальбуміна і $\beta 2$ -мікроглобуліна відповідно ($p<0,05$ в усіх випадках). При цьому спостерігалось статистично значуще підвищення резервної фільтраційної функції нирок (приріст фільтраційного ниркового резерву склав 28,16%, $p<0,01$) без зниження вихідного рівня гломерулярної фільтрації за кліренсом ендогенного креатиніну. Також відзначено регрес порозності гломерулярного фільтра (індекс клубочкової проникності знизився майже на 1/5 від початкових величин). Зазначені зміни свідчать про достовірний ренопротективний ефект (при практично не зміненому рівні тубулярної реабсорбції, відносної щільності сечі та величини азотистих продуктів обміну).

Важливо відзначити зниження не тільки середніх величин рівня альбумінурії, але і кількість осіб з діагностованою МАУ ($\chi^2 = 4,33$ при $p<0,05$). Причому найбільш виражений клінічний нефропротективний ефект, згідно проведеного коваріаційного аналізу, спостерігався у осіб із найбільшим зниженням ІЛ-6 у порівнянні із початковими значеннями. Зазначений нефропротективний ефект, ймовірно, обумовлений пригніченням гіперпродукції ІЛ-6 і, як наслідок, зменшенням процесів фіброзу інтерстиціальної тканини нирок за рахунок зниження активності системної інфламаторної відповіді із блокуванням медіаторів пошкодження, які також мають безпосередній агресивний вплив на ниркову тканину. Також можливе поліпшення ренальної гемодинаміки за рахунок зменшення активності атеросклеротичних процесів, позитивних змін у судинно-тромбоцитарному та коагуляційному гемостазі.

Обговорення отриманих результатів. Відомо, що РА є гетерогенним захворюванням, в основі патогенезу якого лежить складне поєднання генетично обумовлених і придбаних дефектів нормальних регуляторних механізмів, що обмежують патологічну активацію імунної системи у відповідь на потенційні патогенні, а нерідко і фізіологічні стиму-

ли. Різноманіття імунopatогенетичних механізмів обумовлює широкий діапазон клінічних, патологічних та імунологічних проявів, при поєднанні яких формується РА як клініко-імунологічний синдром. Незважаючи на багаточисельні дослідження, РА, як і раніше, залишається захворюванням із невідомою етіологією. Існують серйозні підстави припускати, що навіть якщо вдасться довести роль будь-якого інфекційного агента в розвитку певних форм РА, його елімінація за допомогою вакцинації, антибактеріальних або противірусних препаратів навряд чи допоможе «вилікувати» захворювання, тому що потенціальний етіологічний агент найімовірніше приймає опосередковану участь в патогенезі захворювання, наприклад, шляхом активації імунopatологічного процесу, за рахунок «молекулярної» мімікрії або інших, поки що невідомих механізмів. Передбачається, що ранній етап в імунopatогенезі РА визначається не специфічним імунним розпізнаванням «артритогенного» агента, а пов'язаний із неспецифічною запальною реакцією, яка індукована різними стимулами. Надалі в результаті «рекрутування» імунних клітин в порожнині суглоба відбувається формування ектопічного лімфоїдного органу, клітини якого запускають синтез аутоантитіл до компонентів синовіальної оболонки. Провідним механізмом персистуючого запалення при РА є пригнічення апоптозу клітин запалення. В результаті вивільняється за допомогою фібробластів інтерферон- β (ІФН- β), котрий стимулює виживання Т-клітин шляхом підвищення рівня антиапоптотичного мітохондріального протеїну Bcl-XL [13]. Існують також інші фібробласт-асоційовані механізми, що сприяють виживанню Т-клітин при РА. У зв'язку із формуванням концепції рРА увагу дослідників приваблюють характерні особливості РА на ранніх стадіях, які можуть допомогти в ідентифікації мішеней для нових лікарських препаратів патогенетичної спрямованості та максимально швидко і ефективно вплинути на результат хвороби. Проте, в ході порівняльного дослідження стану синовіальної оболонки при ранній і розгорнутій стадії РА, що включає вивчення експресії ІЛ-1 β , ФНП- α і ІЛ-6, а також інфільтрації синовіальної оболонки CD4+, CD8+ Т-лімфоцитами, CD22+ В-лімфоцитами, CD38+ плазматичними клітинами, опастими клітинами, макрофагами і фібробластами, відмінностей отримано не було [14]. Аналогічні результати були отримані і при дослідженні цитокінового спектру при рРА порівняно з розгорнутою стадією. Експресія ІФН- γ , ІЛ-10 та ІЛ-12 mRNA в моноклеарних клітинах синовіальної рідини не відрізнялася у пацієнтів із рРА і розгорнутим РА. Водночас при вивченні ролі цитокінів в патогенезі рРА встановлено, що такі цитокіни, як

фактор росту фібробластів або епідермальний фактор росту, можуть забезпечувати експансію стромальної тканини, що сприяє персистенції запалення і призводить до деструкції суглобів. Інша група цитокінів, такі як IL-2, IL-15, G-CSF, GM-CSF, можуть пригнічувати апоптоз лейкоцитів, що, в свою чергу, викликає ушкодження тканин, характерне для рРА. Серед нових маркерів рРА найбільшу увагу привертають цитокіни, які продукуються активованими В-клітинами, APRIL (TNFSF 13a) – ліганд, що індукуює проліферацію, і BAFF (TNFSF 13b) – фактор, який активує В-клітини. Виявлений сильний позитивний взаємозв'язок між інфільтрацією синовіальної оболонки плазматичними клітинами і рівнем APRIL в синовіальній рідині пацієнтів із РА. BAFF, як і APRIL, є фундаментальним В-клітинним фактором виживання. При рРА відзначається підвищення сироваткового рівня BAFF порівняно з розгорнутим РА. Не менш важливим механізмом в патогенезі рРА є залучення Toll-like рецепторів – інтегрального компонента вродженого імунітету. Toll-like рецептори були описані як сімейство розпізнавальних рецепторів, здатних розрізняти антигени мікробного походження і власні антигени [11]. Було показано, що імунні комплекси, що містять хроматин, активують В-клітини через ліганд Toll-like рецептора Toll-like receptor ligand (TLR) 9. Імунні комплекси ініціюють синтез ревматоїдного фактору (РФ) шляхом взаємодії В-клітинного рецептора і TLR9. Провідну роль в імунопатогенезі РА грають В-лімфоцити, що продукують аутоантитіла, перш за все, РФ і АЦЦП, що забезпечують відкладення імунних комплексів в суглобах. Ці клітини також є одними з провідних антиген-презентуючих факторів і забезпечують активацію Т-лімфоцитів шляхом експресії молекул ко-стимуляції. В-лімфоцити продукують хемокіни, які стимулюють інфільтрацію лейкоцитів синовіальної оболонки, формування ектопічних лімфоїдних структур, ангіогенез і синовіальну гіперплазію. Проте участь В-лімфоцитів в ранній стадії РА залишається недостатньо вивченою. Цікавим є виявлене достовірне зниження pre-switch В-клітин пам'яті (IgD+ CD27+) в периферійній крові пацієнтів із дуже раннім артритом (із тривалістю хвороби менше 6 тижнів) порівняно з контролем [15]. Ймовірно, даний феномен пов'язаний з міграцією субпопуляцій В-лімфоцитів в синовіальну оболонку, яка забезпечує розвиток синовіїту. Таким чином, на сьогоднішній день не встановлено істотних відмінностей між імунопатогенетичними подіями на ранніх і більш пізніх стадіях РА, проте триває пошук біологічних маркерів ранніх стадій РА, які є потенційними мішенями для високоефективної патогенетичної терапії.

При проведенні скринінгу у 84,7% пацієнтів із РА встановлено наявність хронічної хвороби нирок, що значно перевищує частоту виявлення ХХН в загальній популяції. За даними скринінгового дослідження основну частину хворих із ХХН (44,5%) становили пацієнти, які мають тільки зміни в аналізах сечі (зниження питомої ваги, протеїнурія, підвищення вмісту клітинних елементів крові в сечі) при збереженій ШКФ. Найбільш часто (59,2%) у хворих із РА, що мають ХХН, виявлялася 2-я стадія ниркового захворювання. Зниження ШКФ менше 60 мл/хв/1,73м² виявлено у 61 (20,3%) пацієнта з РА і патологією нирок, що зустрічається частіше, ніж в загальній популяції. Виявлений взаємозв'язок між ШКФ і клінічною стадією РА, активністю захворювання, функціональним класом, наявністю супутньої патології нирок і захворювань серцево-судинної системи [16].

Підвищення сечової екскреції альбуміну у пацієнтів із РА без супутніх захворювань нирок виявлено у 76% пацієнтів, що значно перевершує загальнопопуляційний рівень. Ураження тубулоінтерстицію зафіксовано у 82% пацієнтів цієї групи. Підвищення маркерів канальцевої дисфункції випереджає підвищення рівня традиційного маркера клубочкового пошкодження – сечової екскреції альбуміну. У міру прогресування патологічного процесу наростання клубочкової та канальцевої дисфункції проходить паралельно. Підвищення вмісту альбуміну, альфа-1-мікроглобуліну сечі зазначалося при відсутності змін в рутинних аналізах сечі. Зниження питомої ваги випереджало інші зміни в загальному аналізі сечі [17].

Група авторів [18] виявила у 20 (45,5%) із 44 пацієнтів у віці від 3 до 17 років системну форму ювенільного ревматоїдного артриту, у 24 (54,5%) – суглобову. У 26 (59,1%) хворих змін в аналізах сечі не встановлено, у 18 (40,9%) – діагностовано протеїнурія. У всіх 44 хворих виявлено підвищення концентрації білка-попередника амілоїду SAA в крові. Встановлено, що концентрація IL-1 β (91,2 $\pm$ 18,1 пг / мл) та IL-6 (80,4 $\pm$ 18,6 пг / мл) в крові у хворих з системною формою захворювання достовірно вище ($p < 0,05$), ніж у дітей з суглобовою формою (41,4 $\pm$ 10,6 і 29,8 $\pm$ 5,6 пг / мл відповідно). При системній формі встановлено достовірно більш високий рівень IL-1 β (124,7 $\pm$ 23,6 пг / мл) та IL-6 (102,4 $\pm$ 27,8 пг / мл) в крові у пацієнтів, що мають протеїнурію, на відміну від хворих без такої (38,4 $\pm$ 16,0 і 43,2 $\pm$ 15,2 пг / мл відповідно). Отже, авторами у групи дітей з ювенільним ревматоїдним артритом встановлена помірна позитивна кореляція між концентрацією в крові білка SAA і IL-6.

Дослідження AMBITION, перші результати якого були представлені на Конгресі Європейської ліги

боротьби з ревматизмом (EULAR) в червні 2008 р, було зроблено для оцінки ефективності та безпеки препарату «Акторма» (в дозі 8 мг/кг) порівняно з метотрексатом у пацієнтів з активним РА. Дослідження показало, що при лікуванні препаратом «Акторма» значно більше пацієнтів досягли критеріїв ефективності ACR 20 після 24 тижнів лікування, ніж при використанні метотрексату (70% проти 53%). Інші біологічні препарати не демонструють переваг порівняно з метотрексатом для цього важливого клінічного параметру. Крім того, при лікуванні препаратом «Акторма» в режимі монотерапії ремісія досягалася приблизно в 3 рази частіше (34% проти 12% випадків) [19].

Дані досліджень AMBITION і RADIATE корелюють з результатами попередніх досліджень, в яких приблизно у 1/3 пацієнтів досягалася ремісія незалежно від тривалості захворювання або попередньої терапії. Більше 4000 пацієнтів з РА з 41 країни, в тому числі з США та Європи були включені в програму клінічних досліджень по препарату «Акторма» – одну з найбільших програм клінічних досліджень III фази, що проводилися для вивчення біологічних препаратів [20].

У даному клінічному дослідженні терапія препаратом «Акторма» (інгібітор ІЛ-6) у пацієнтів крім достовірного клінічного ефекту, має високий ренопротективний потенціал, що проявився зменшенням екскреції мікропротеїну з сечею і регресом порозності гломерулярного фільтра зі статистично значущим підвищенням резервної фільтраційної функції нирок без зниження вихідного рівня гломерулярної фільтрації за кліренсом ендogenous креатиніну.

Висновки

1. Методом логістичної регресії досліджено залежність дихотомічної змінної (наявність або відсут-

ність порушення функціонального статусу нирок) від автономного регресора, котрий розглядали як рівень ІЛ-6, як потенційний предиктор, що асоціювався з ризиком формування нефропатії.

2. Побудовано рівняння розрахунку персональної ймовірності наявності субклінічної ренальної дисфункції, що розраховується за формулою $p = 1/1 + e^{-z}$, де $z = 15,625 + 0,045 \times \text{ІЛ-6}$ (чутливість запропонованого методу склала близько 83%, що є досить високим показником і вказує на можливість клінічної апробації отриманої математичної моделі для якісного прогнозу ризику формування нефропатії при РА).
3. Терапія препаратом «Акторма», крім достовірного клінічного ефекту, характеризувалася високою нефропротективною активністю. Так, зменшення екскреції мікропротеїна з сечею склало 22,17% і 31,92% для мікроальбуміна і β_2 -мікроглобуліна, відповідно ($p < 0,05$ в усіх випадках). При цьому спостерігалася статистично значуща підвищення резервної фільтраційної функції нирок (приріст фільтраційного ниркового резерву склав 28,16%, $p < 0,01$) без зниження вихідного рівня гломерулярної фільтрації за кліренсом ендogenous креатиніна. Також відзначено регрес порозності гломерулярного фільтра (індекс клубочкової проникності знизився майже на 1/5 від початкових величин).
4. Отримані дані дозволяють розглядати ІЛ-6 не тільки як субклінічний предиктор порушення функціонального статусу нирок, але і як потенційний маркер для оцінки нефропротективного ефекту проведеної терапії у хворих з РА.

Перспективами подальших досліджень стане оцінка динаміки маркерів нефропатії та показників кістково-хрящової деструкції в залежності від досягнення ремісії за індексом CDAI до закінчення лікування.

References

1. Mota LM, Laurindo IM, Santos Neto LL. Early rheumatoid arthritis: concept. *Rev Assoc Med Bras.* 2010; 56: 227-9. doi: 10.1590/S0104-42302010000200024
2. Escalas C, Dalichampt M, Combe B, Fautrel B, Guillemin F, Durieux P, et al. Effect of adherence to European treatment recommendations on early arthritis outcomes: data from the ESPOIR cohort. *Ann Rheum Dis.* 2012; 71(11): 1803-8. PMID: 22563026. DOI: 10.1136/annrheumdis-2011-200761
3. Verhoeven MMA, Welsing PMJ, Bijlsma JWJ, van Laar JM, Lafeber FPJG, Tekstra J, et al. Effectiveness of Remission Induction Strategies for Early Rheumatoid Arthritis: a Systematic Literature Review. *Curr Rheumatol Rep.* 2019 Apr 23; 21(6): 24. doi: 10.1007/s11926-019-0821-1
4. Huang Y, Zheng S, Wang R, Tang C, Zhu J, Li J. CCL5 and related genes might be the potential diagnostic biomarkers for the therapeutic strategies of rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol.* 2019 Apr 22. PMID: 31011897. doi: 10.1007/s10067-019-04533-1
5. Liu X, Zhu Y, Zheng W, Qian T, Wang H, Hou X. Antagonism of NK-1R using aprepitant suppresses inflammatory response in rheumatoid arthritis fibroblast-like synoviocytes. *Artif Cells Nanomed Biotechnol.* 2019 Dec; 47(1): 1628-34. PMID: 31010320. doi: 10.1080/21691401.2019.1573177
6. Shostak HA, Muradyants AA. Ranniy revmatoidnyy artrit: algoritmy diagnostika i lecheniya [Early rheumatoid arthritis: diagnostic and treatment algorithms]. *Farmateka.* 2011; 11: 61-6. [Russian]
7. Sorokin EV. Serdechno-sosudistye zabolevaniya, mikroalbuminuriya i statiny: ozhidaetsya li novyy proryv? [Cardiovascular diseases, microalbuminuria and statins: is a new breakthrough expected?]. *Russkiy meditsinskiy zhurnal.* 2010; 18(22): 1327-31. [Russian]

8. Tyapkina MA. Vzaimosvyaz albuminurii i kardiovaskulyarnogo riska u bolnykh s revmatoidnym artritom [The relationship of albuminuria and cardiovascular risk in patients with rheumatoid arthritis]. *Byulleten meditsinskikh Internet-konferentsiy*. 2013; 3(3): 514. [Russian]
9. Batyushin MM, Vystavkina EA. Klinicheskie proyavleniya i faktory riska porazheniya pochek pri revmatoidnom artrite [Clinical manifestations and risk factors for kidney damage in rheumatoid arthritis]. *Fundamentalnye issledovaniya*. 2012; 5: 249-52. [Russian]
10. Benucci M, Saviola G, Manfredi M, Sarzi-Puttini P, Atzeni F. Cost effectiveness analysis of disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis. A sustemic review literature. *Int J Rheumatol*. 2011; 22: 845-9. PMID: 22162693. PMCID: PMC3228304. DOI: 10.1155/2011/845496
11. Moura RA, Cascão R, Perpétuo I, Canhão H, Vieira-Sousa E, Mourão AF, et al. Cytokine pattern in very early rheumatoid arthritis favours B-cell activation and survival. *Rheumatology*. 2011; 50(2): 278-82. PMID: 21047805. DOI: 10.1093/rheumatology/keq338
12. Fransen J, Stucki G, van Reil PLCM. Rheumatoid arthritis measures. *Arthr Rheum*. 2003; 49: 214-24. doi: 10.1002/art.11407
13. Reneses, S, Pestana L, Garcia A. Comparison of the 1987 ACR criteria and the 2010 ACR/EULAR criteria in an inception cohort of patients with recent-onset inflammatory polyarthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2012; 30(3): 417-20. PMID: 22704895
14. Tian S, Yan Y, Qi X, Li X, Li Z. Treatment of Type II Collagen-Induced Rat Rheumatoid Arthritis Model by Interleukin 10 (IL10)-Mesenchymal Stem Cells (BMSCs). *Med Sci Monit*. 2019 Apr 21; 25: 2923-34. PMID: 31005957. PMCID: PMC6489530. doi: 10.12659/MSM.911184
15. Moura RA, Weinmann P, Pereira PA, Caetano-Lopes J, Canhão H, Sousa E, et al. Alterations on peripheral blood B-cell subpopulations in very early arthritis patients. *Rheumatology*. 2010; 49(6): 1082-92. PMID: 20211867. DOI: 10.1093/rheumatology/keq029
16. McCoy SS, Crowson CS, Maradit-Kremers H, Thernau TM, Roger VL, Matteson EL, et al. Longterm outcomes and treatment after myocardial infarction in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2013 May; 40(5): 605-10. PMID: 23418388. PMCID: PMC3895921. doi: 10.3899/jrheum.120941
17. Poppelaars PB, van Tuyl LHD, Boers M. Normal mortality of the COBRA early rheumatoid arthritis trial cohort after 23 years of follow-up. *Ann Rheum Dis*. 2019 May; 78(5): 586-9. PMID: 30808623. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-214618
18. Stepanova AA, Savenkova ND, Novik GA, Dementeva EA, Gurina OP. Diagnosticheskoe znachenie kontsentratsii tsitokinov IL-1 β , IL-6, TNF- α i belka-predshestvennika amiloida SAA v krovi u patsientov s yuvenilnym revmatoidnym artritom [Diagnostic value of the concentration of cytokines IL-1 β , IL-6, TNF- α and amyloid precursor protein SAA in the blood of patients with juvenile rheumatoid arthritis]. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii*. 2015; 5: 85-91. [Russian]
19. Jones G. Tocilizumab monotherapy is superior to methotrexate monotherapy in reducing disease activity in patients with rheumatoid arthritis: The AMBITION study. Presented at EULAR, 13 June 2008.
20. Emery P. Tocilizumab significantly improves disease outcomes in patients with rheumatoid arthritis whose anti-TNF therapy failed: The RADIATE study. Presented at EULAR, 13 June 2008.

УДК 616.61-002:616.72-002.771]- 616.61-002.17

ДИНАМИКА ИНТЕРЛЕЙКИНА-6 КАК ПРЕДИКТОР ФОРМИРОВАНИЯ ПОЧЕЧНОЙ ДИСФУНКЦИИ И КРИТЕРИЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ НЕФРОПРОТЕКТИВНОЙ СТРАТЕГИИ ПРИ РАННЕМ РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ

Прыткова А. В.

Резюме. Ревматоидный артрит – одно из самых тяжелых хронических заболеваний человека, которое характеризуется выраженным воспалением с пролиферацией синовиальной оболочки суставов, поражением внутренних органов и систем, многолетней персистирующей активностью воспаления и постепенным разрушением структуры суставов и периартикулярных тканей.

Цель исследования – изучить прогностическое значение избыточной экспрессии интерлейкина-6 в формировании нефропатии и оценить адекватность нефропротективной терапии в дебюте ревматоидного артрита.

В данное исследование были включены 35 больных в возрасте старше 18 лет с рРА. Возраст пациентов в среднем составил 50,71 $\pm$ 2,25 года (от 18 до 76 лет), 80% женщин, средняя продолжительность заболевания на момент первичного исследования составила 9,21 $\pm$ 0,43 месяца.

Построено уравнение расчета персональной вероятности наличия субклинической ренальной дисфункции рассчитывается по формуле $p=1/1+e^{-z}$, де $z = 15,625 + 0,045 \times \text{ИЛ-6}$ (чувствительность предложенного метода составила около 83%, что является достаточно высоким показателем и указывает на возможность клинической апробации полученной математической модели для качественного прогноза риска формирования нефропатии при ревматоидном артрите).

Терапия препаратом «Акторма», помимо достоверного клинического эффекта, характеризовалась высокой нефропротективной активностью. Так уменьшение экскреции микропротеинов с мочой составило 22,17% и 31,92% для микроальбумина и β 2-микроглобулина, соответственно ($p < 0,05$ во всех случаях). При этом наблюдалось статистически значимое повышение резервной фильтрационной функции почек без снижения исходного уровня гломерулярной фильтрации по клиренсу эндогенного креатинина. Также отмечен регресс порозности гломерулярного фильтра.

Полученные данные позволяют рассматривать ИЛ-6 не только как субклинический предиктор нарушения функционального статуса почек, но и как потенциальный маркер для оценки нефропротективного эффекта проводимой терапии у больных с рРА.

Ключевые слова: интерлейкин-6, микроальбуминурия, регрессия, ранний ревматоидный артрит.

UDC 616.61-002: 616.72-002.771] - 616.61-002.17

Interleukin-6 Dynamics as a Predictor of the Renal Dysfunction Formation and a Criterion of the Effectiveness of the Nephroprotective Strategy in Early Rheumatoid Arthritis

Prytkova A. V.

Abstract. Rheumatoid arthritis is one of the most severe chronic human diseases, characterized by pronounced inflammation with proliferation of the synovial membrane of the joints, damage of the internal organs and systems, long-term persistent inflammation activity and gradual destruction of the structure of the joints and periarticular tissues.

The purpose of the work was to study the prognostic significance of interleukin-6 over-expression in the formation of nephropathy and to evaluate the adequacy of nephroprotective therapy in the early rheumatoid arthritis.

Material and methods. This study included 35 patients aged over 18 with early rheumatoid arthritis. The average age of patients was 50.71 ± 2.25 (from 18 to 76 years), 80% of women, the average duration of the disease at the time of the initial study was 9.21 ± 0.43 months.

Results and discussion. The equation for calculating the personal probability of the presence of subclinical renal dysfunction was calculated by using the formula $p = 1/1 + e^{-z}$, where $z = 15.625 + 0.045 \text{ IL-6}$ (the sensitivity of the proposed method was about 83%, which is quite high and indicates clinical approbation of the obtained mathematical model for a qualitative prediction of the risk of nephropathy formation in rheumatoid arthritis).

The predicted IL-6 level decreased by 28.24% ($p < 0.05$) compared with the baseline values. Therapy with the drug "Actemra", in addition to a reliable clinical effect, was characterized by high nephroprotective activity. Thus, the decrease in microproteins excretion in the urine were 22.17% and 31.92% for microalbumin and β 2-microglobulin, respectively ($p < 0.05$ in all cases). At the same time, a statistically significant increase in the renal functional reserve was observed without a decrease in the initial level of glomerular filtration by endogenous creatinine clearance. We also noted a regression of the glomerular membrane porosity.

Increased urinary excretion of albumin in patients with rheumatoid arthritis without concomitant kidney disease was detected in 76% of patients, which far exceeded the general population. The tubulointerstitial involvement was documented in 82% of patients in this group. The increase in the markers of tubular dysfunction is ahead of the increase in the level of the traditional marker of glomerular damage - urinary albumin excretion. As the pathological process progresses, the growth of glomerular and tubular dysfunction runs in parallel.

Conclusions. The logistic regression method investigated the dependence of the dichotomous variable (presence or absence of violation of the functional status of the kidneys) from the autonomous regressor, which was considered to be a potential predictor associated with the risk of formation of nephropathy. The obtained data allows to consider IL-6 not only a subclinical predictor of renal function impairment, but also a potential marker for evaluating the nephroprotective effect of therapy in patients with early rheumatoid arthritis.

Keywords: interleukin-6, microalbuminuria, regression, early rheumatoid arthritis (eRA).

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

Стаття надійшла 17.03.2019 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs04.04.124

УДК 616.12-008.331.1:613.25:616.43

Псарьова В. Г.

АКТИВНІСТЬ СИСТЕМИ ОКСИДАТИВНОГО СТРЕСУ – АНТИОКСИДАНТНОГО ЗАХИСТУ ПРИ ГІПЕРТОНІЧНІЙ ХВОРОБИ З РІЗНИМИ СТУПЕНЯМИ ОЖИРІННЯ

Сумський державний університет, Україна

valentinapsareva27@gmail.com

Оксидативний стрес традиційно розглядається як ключовий фактор у патогенезі численних станів, включаючи серцево-судинні та нейродегенеративні захворювання, рак, діабет і ожиріння. Аналіз літературних даних показав, що проблема дослідження активності оксидативного стресу при коморбідності найбільш розповсюджених неінфекційних захворювань потребує уточнення і проведення подальших досліджень.

Мета роботи полягала в оцінці особливостей системи оксидативного стресу – антиоксидантного захисту у пацієнтів з гіпертонічною хворобою і різними ступенями ожиріння.

Обстежено 200 пацієнтів з гіпертонічною хворобою і ожирінням I–II ступенів, які дали інформовану письмову згоду на участь у дослідженні і відповідали критеріям включення. Пацієнти основної групи були поділені на підгрупи відповідно до ступеню ожиріння: до першої підгрупи увійшли 80 пацієнтів з ожирінням I ступеня, а до другої підгрупи – 120 пацієнтів з ожирінням II ступеня. Контрольна група складалася з 30 практично здорових осіб, співставлених за віком і статтю з пацієнтами основної групи. Стан прооксидантної системи оцінювався за рівнями молекулярних продуктів перекисного окиснення ліпідів – дієнових кон'югатів і малонового діальдегіду, а стан системи антиоксидантного захисту – за загальною антиоксидантною активністю (при проведенні спектрофотометрії).

У результаті проведеного дослідження встановлено, що навіть в межах одного ступеню артеріальної гіпертензії, систолічний і пульсовий артеріальний тиск при ожирінні II ст. були достовірно ($p=0,008$ і $p=0,004$, відповідно) вищі, ніж при ожирінні I ст. При цьому відзначено, що при коморбідності гіпертонічної хвороби і ожиріння зростання ступеню ожиріння асоціюється з більш вираженим дисбалансом системи оксидативного стресу – антиоксидантного захисту, що проявлялося достовірно вищими рівнями малонового діальдегіду і дієнових кон'югатів, та нижчими рівнями загального антиоксидантного захисту при ожирінні II ступеню (порівняно з ожирінням I ступеню).

Ключові слова: гіпертонічна хвороба, ожиріння, оксидативний стрес, антиоксидантний захист.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри фтизіатрії, пульмонології та сімейної медицини Харківської медичної академії післядипломної освіти «Клітинно-молекулярні і нейрогуморальні механізми ремоделювання органів-мішеней, їх взаємозв'язки і корекція у хворих на есенціальну артеріальну гіпертензію з супутнім ожирінням», № державної реєстрації 0117U006894.

Вступ. Оксидативний стрес традиційно розглядається як ключовий фактор у патогенезі численних станів, включаючи серцево-судинні та нейродегенеративні захворювання, рак, діабет і ожиріння [1–5].

Оксидативний стрес визначається як дисбаланс між генерацією активних форм кисню (АФК) та детоксикацією антиоксидантною системою з переважанням першої. АФК є частково відновленими, кисневмісними метаболітами (деякі з них є вільними радикалами), які утворюються внаслідок нормального клітинного метаболізму і факторів навколишнього середовища. Вони надзвичайно реактивні і мають потенціал окислювати ліпіди, білки і ДНК. З іншого боку, ферментативні (супероксиддисмутаза, каталаза, глутатіонпероксидаза) і неферментативні (глутатіон, вітаміни С і Е) антиоксиданти нейтралізують дію високореактивних АФК шляхом перетворення їх на менш реактивні речовини і усунення побічних продуктів окиснення, захищаючи клітини від окислювального пошкодження [5–11].

Кілька років тому було висунуто гіпотезу, що окислювальний стрес є ключовим гравцем у патогенезі артеріальної гіпертензії (АГ). Ендотеліальні клітини відіграють важливу роль в артеріальній релаксації. Оксид азоту (NO) вивільняється ендотелієм і викликає релаксацію судин. Оксид азоту швидко деградується вільним радикалом супероксидним аніоном, отриманим при одно електронному відновленні кисню ксантиноксидазою, НАДФ-

оксидазою фагоцитів, оксидазами амінокислот і моноамінів. Супероксидний аніон діє як судинозвужувальний засіб і є основним детермінантом біосинтезу та біодоступності оксиду азоту. Це може модифікувати функцію ендотелію [11–17].

АГ пов'язана зі зниженням біодоступності NO і збільшенням окислювального стресу. Зниження каталази та/або супероксиддисмутази та зниження рівнів поглинання АФК або активних форм азоту, таких як глутатіон, і вітаміни С та Е, також сприяють окислювальному стресу. Пацієнти з гіпертонічною хворобою (ГХ) мають більш високу продукцію гідропероксиду ліпідів. Крім того, існує кореляція між активацією реніну і підвищеним окислювальним стресом, що може свідчити про те, що ангіотензин II є стимулятором оксидантного стресу при АГ [17–20].

При ожирінні та діабеті, які зазвичай асоціюються з гіпертензією, спостерігається хронічний окислювальний стрес. У зв'язку з цим, обмеження калорій у осіб з ожирінням і гіперглікемією натще призводить до помітного зниження генерування АФК та інших показників окислювального стресу [20–24].

Основними первинними продуктами перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) є ліпідні гідроперекиси. Малоновий діальдегід (МДА) є найбільш поширеним серед реакційних альдегідів, отриманих з ПОЛ і вважається одним з найбільш надійних маркерів визначення окислювального стресу в клінічних ситуаціях. МДА пригнічує простагліциклін, призводячи до агрегації тромбоцитів і тромбоутворення, а також одночасно підвищує синтез тромбоксанів, сприяючи адгезії тромбоцитів до клітин ендотелію. Іншим компонентом оксидативного стресу є дієнові кон'югати (ДК) – токсичні метаболіти з пошкоджуючою дією на ліпопротеїди, білки, ферменти і нуклеїнові кислоти. У фізіологічних умовах вільні радикали ефективно видаляються антиоксидантною захисною системою. Загальна антиоксидантна активність є складним показником, що відображає гомеостаз окислювально-відновлювального метаболізму, на який впливає активність як антиоксидантів, так і вільних радикалів [9, 15, 18].

Аналіз літературних даних показав, що проблема дослідження активності оксидативного стресу при коморбідності найбільш розповсюджених неінфекційних захворювань потребує уточнення і проведення подальших досліджень.

Таким чином, **мета дослідження** полягала в оцінці особливостей системи оксидативного стресу – антиоксидантного захисту у пацієнтів з ГХ і різними ступенями ожиріння.

Клінічна характеристика хворих і методи дослідження. Обстежено 200 пацієнтів з ГХ і ожирінням I–II ступенів (основна група), які дали інфор-

мовану письмову згоду на участь у дослідженні і відповідали критеріям включення. 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.

Пацієнти основної групи були поділені на підгрупи відповідно до ступеню ожиріння: до першої підгрупи увійшли 80 пацієнтів з ожирінням I ступеня, а до другої підгрупи – 120 пацієнтів з ожирінням II ступеня. Контрольна група складалася з 30 практично здорових осіб, співставлених за віком і статтю з пацієнтами основної групи.

Критерії включення в дослідження: ГХ II стадії, 2 ступеня; ожиріння I ступеню (ІМТ – 30–34,9), ожиріння II ступеню (ІМТ – 35–39,9), абдомінальне ожиріння (за критеріями IDF, 2005): обхват талії > 94 см для чоловіків і > 80 см для жінок; хронічна серцева недостатність (ХСН) I–II функціональних класів (ФК); збережена фракція викиду (ФВ) лівого шлуночка (ЛШ); нормальна швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ), нормокреатинінемія, відсутність протеїнурії (допустима лише мікроальбумінурія); вік пацієнтів 45–55 років.

Критерії виключення з дослідження: наявність супутньої патології у пацієнтів з ГХ (гострий коронарний синдром, постінфарктний кардіосклероз, важкі порушення ритму і провідності, ревматичні вади серця, системні захворювання сполучної тканини, онкозахворювання, симптоматична АГ, захворювання щитоподібної залози, гострі запальні процеси); ГХ III стадії, 3 ступеня; ожиріння III ступеню; цукровий діабет 1 і 2 типів; ХСН III–IV ФК; помірно знижена і знижена ФВ ЛШ; знижена ШКФ, наявність протеїнурії; вік пацієнтів менше 45 і більше 55 років; відмова пацієнтів від дослідження.

Фізикальне обстеження пацієнтів включало вимірювання зросту, маси тіла та розрахунку індекса маси тіла. Пацієнтам проводилося вимірювання окружності талії (ОТ), окружності стегон (ОС) і розраховувався індекс талія/стегно як співвідношення ОТ до ОС.

Офісний АТ вимірювався триразово на обох плечових артеріях (з різницею у 1-2 хвилини) після 5-хвилинного сидіння пацієнта у спокійній обстановці. Рівень АТ, що оцінювався, розраховувався як середнє значення двох останніх показань АТ.

Пульсовий АТ оцінювався як різниця між систолічним і діастолічним АТ (САТ і ДАТ, відповідно).

Середній АТ обчислювався за формулою: Середній АТ = 0,42 X (САТ – ДАТ) + ДАТ.

Стан прооксидантної системи оцінювався за рівнями молекулярних продуктів ПОЛ – ДК і МДА, а стан системи антиоксидантного захисту – за загальною антиоксидантною активністю (при проведенні спектрофотометрії).

Дані представлені у вигляді $M \pm \sigma$, де M – середнє арифметичне, а σ – середньоквадратичне відхилення.

Результати дослідження та їх обговорення.

При проведенні порівняльної оцінки показників при коморбідності ГХ і ожиріння з показниками практично здорових осіб, було встановлено, що при зіставленні за віком пацієнти основної групи мали не лише достовірно вищі рівні антропометричних (вага, S поверхні тіла, ІМТ, ОТ, ОС, ІТС) і гемодинамічних (САТ, ДАТ, пульсовий і середній АТ) показників, але також достовірно вищі рівні показників системи оксидативного стресу (МДА і ДК) та нижчі значення загальної антиоксидантної захисту ($p=0,000$) (табл. 1).

Порівняльна оцінка показників при ожирінні І і ІІ ступенів показала, що навіть в межах одного ступеню АГ систолічний і пульсовий АТ при ожирінні ІІ ст. були достовірно ($p=0,008$ і $p=0,004$, відповідно) вищі, ніж при ожирінні І ст. (табл. 2).

Таблиця 1 – Порівняльна оцінка показників основної і контрольної групи

Показники	Основна група, $n=200$	Контрольна група, $n=30$	p
Вік, роки	$52,29 \pm 2,93$	$51,60 \pm 3,39$	0,229
Зріст, см	$170,16 \pm 6,90$	$172,13 \pm 4,47$	0,130
Вага, кг	$100,87 \pm 10,83$	$68,90 \pm 3,92$	0,000*
S поверхні тіла, m^2	$2,11 \pm 0,15$	$1,82 \pm 0,08$	0,000*
ІМТ, kg/m^2	$34,81 \pm 2,78$	$23,24 \pm 0,68$	0,000*
ОТ, см	$107,64 \pm 7,53$	$77,43 \pm 4,67$	0,000*
ОС, см	$115,90 \pm 8,37$	$96,37 \pm 6,12$	0,000*
ІТС	$0,94 \pm 0,11$	$0,81 \pm 0,07$	0,000*
САТ, мм рт. ст.	$171,84 \pm 4,49$	$128,20 \pm 3,60$	0,000*
ДАТ, мм рт. ст.	$101,46 \pm 3,06$	$82,53 \pm 3,43$	0,000*
ЧСС, уд/хв	$71,72 \pm 1,91$	$71,70 \pm 3,40$	0,972
Пульсовий АТ	$70,39 \pm 4,04$	$45,67 \pm 5,23$	0,000*
Середній АТ	$131,02 \pm 3,15$	$101,71 \pm 2,36$	0,000*
Загальний антиоксидантний захист, ммоль/л	$1,06 \pm 0,07$	$1,72 \pm 0,07$	0,000*
МДА, нмоль/мл	$35,65 \pm 3,47$	$27,11 \pm 0,92$	0,000*
ДК, нмоль/мл	$31,90 \pm 3,35$	$14,24 \pm 0,83$	0,000*

Примітка: * – статистично значущі відмінності між групами.

Таблиця 2 – Порівняльна оцінка показників при різному ступені ожиріння

Показники	Ожиріння І ст., $n=80$	Ожиріння ІІ ст., $n=120$	p
Вік, роки	$52,14 \pm 3,08$	$52,39 \pm 2,84$	0,550
Зріст, см	$170,58 \pm 7,53$	$169,88 \pm 6,46$	0,484
Вага, кг	$92,49 \pm 7,86$	$106,46 \pm 8,75$	0,000*
S поверхні тіла, m^2	$2,04 \pm 0,14$	$2,16 \pm 0,13$	0,000*
ІМТ, kg/m^2	$31,76 \pm 1,19$	$36,84 \pm 1,26$	0,000*
ОТ, см	$106,31 \pm 7,86$	$108,53 \pm 7,19$	0,041*
ОС, см	$113,93 \pm 7,12$	$118,85 \pm 9,25$	0,000*
ІТС	$0,93 \pm 0,11$	$0,91 \pm 0,10$	0,004*
САТ, мм рт. ст.	$172,88 \pm 4,05$	$171,15 \pm 4,66$	0,008*
ДАТ, мм рт. ст.	$101,49 \pm 3,15$	$101,43 \pm 3,00$	0,903
ЧСС, уд/хв	$71,75 \pm 1,85$	$71,69 \pm 1,96$	0,833
Пульсовий АТ	$71,39 \pm 3,57$	$69,72 \pm 4,22$	0,004*
Середній АТ	$131,47 \pm 3,09$	$130,71 \pm 3,16$	0,096
Загальний антиоксидантний захист, ммоль/л	$1,10 \pm 0,06$	$1,03 \pm 0,05$	0,000*
МДА, нмоль/мл	$34,42 \pm 3,74$	$36,47 \pm 3,04$	0,000*
ДК, нмоль/мл	$30,46 \pm 2,37$	$32,87 \pm 3,56$	0,000*

Примітка: * – статистично значущі відмінності між групами.

Слід зазначити, що порівняно з ожирінням І ст., при ожирінні ІІ ст. дисбаланс системи оксидативного стресу – антиоксидантного захисту був більш вираженим, що проявлялося достовірно ($p=0,000$) вищими рівнями ДК і МДА, та нижчими рівнями загальної антиоксидантної захисту (табл. 2).

Більш виражений дисбаланс системи оксидативного стресу – антиоксидантного захисту при прогресуванні ожиріння можна пояснити особливостями патогенезу даного захворювання. Ожиріння пов'язане з порушенням регуляції в метаболічному балансі, що включає метаболізм ліпідів, запальні або гормональні процеси на додаток до інсулінорезистентності. Патогенез ожиріння складний і включає метаболічну і гормональну дисрегуляцію, хронічне запалення і стрес ендоплазматичного ретикулума, серед інших процесів, які тісно пов'язані між собою [24–27].

Жирова тканина є ендокринним і органом зберігання, необхідним для гомеостазу енергії. Ця тканина, в основному складається з адипоцитів, також містить інші клітини (наприклад, фібробласти, фібробластичні преадипоцити, ендотеліальні і імунні клітини), що секретують гормони і цитокіни (адипокіни або адипоцитокіни), які здійснюють ендокринну, паракринну і аутокринну дію на все тіло.

У фізіологічних і, ще більше, в патологічних станах, адипокіни також індукують продукцію АФК, генеруючи оксидативний стрес і, в свою чергу, основну, нерегулярну продукцію інших адипокінів [28–31].

Висновки. При коморбідності гіпертонічної хвороби і ожиріння зростання ступеню ожиріння асоціюється з більш вираженим дисбалансом системи оксидативного стресу – антиоксидантного

захисту, що проявлялося достовірно вищими рівнями малонового діальдегіду і дієнових кон'югатів, та нижчими рівнями загального антиоксидантного захисту.

Перспективи подальших досліджень полягають в оцінці метаболічних показників при низькорініновій і високорініновій артеріальній гіпертензії пацієнтів з ожирінням.

References

- Xu H, Barnes GT, Yang Q, Tan G, Yang D, Chou CJ, et al. Chronic inflammation in fat plays a crucial role in the development of obesity-related insulin resistance. *J Clin Invest*. 2003; 112: 1821–30. PMID: 14679177. PMCID: PMC296998. DOI: 10.1172/JCI19451
- Fernández-Sánchez A, Madrigal-Santillán E, Bautista M, Esquivel-Soto J, Morales-González A, Esquivel-Chirino C, et al. Inflammation, oxidative stress, and obesity. *Int J Mol Sci*. 2011; 12(5): 3117–32. PMID: 21686173. PMCID: PMC3116179. DOI: 10.3390/ijms12053117
- Curti MLR, Borges P, Rogero MC, Ferreira SR. Studies of gene variants related to inflammation, oxidative stress, dyslipidemia, and obesity: Implications for a nutrigenetic approach. *J Obes*. 2011; 2011: 1–30. PMID: 21773006. PMCID: PMC3136190. DOI: 10.1155/2011/497401
- Shoelson SE, Herrero L, Naaz A. Obesity, inflammation, and insulin resistance. *Gastroenterology*. 2007; 132(6): 2169–80. PMID: 17498510. DOI: 10.1053/j.gastro.2007.03.059
- Amirkhizi F, Siassi F, Minaie S, Djalali M, Rahimi A, Chamari M. Is obesity associated with increased plasma lipid peroxidation and oxidative stress in women. *ARYA Atheroscler J*. 2007; 2: 189–92.
- Furukawa S, Fujita T, Shimabukuro M, Iwaki M, Yamada Y, Nakajima Y, et al. Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome. *J Clin Invest*. 2004; 114(12): 1752–61. PMID: 15599400. PMCID: PMC535065. DOI: 10.1172/JCI21625
- Rzheshkevsky AV. Fatal "Triad": Lipotoxicity, oxidative stress, and phenoptosis. *Biochemistry*. 2013; 78: 991–1000. doi: 10.1134/S0006297913090046
- Goossens G.H. The role of adipose tissue dysfunction in the pathogenesis of obesity-related insulin resistance. *Physiol Behav*. 2008; 94(2): 206–18. PMID: 18037457. DOI: 10.1016/j.physbeh.2007.10.010
- Fujita K, Nishizawa H, Funahashi T, Shimomura I, Shimabukuro M. Systemic oxidative stress is associated with visceral fat accumulation and the metabolic syndrome. *Circulation*. 2006; 70(11): 1437–42. PMID: 17062967. doi: 10.1253/circj.70.1437
- Pihl E, Zilmer K, Kullisaar T, Kairane C, Magi A, Zilmer M. Atherogenic inflammatory and oxidative stress markers in relation to overweight values in male former athletes. *Int J Obes*. 2006; 30(1): 141–6. PMID: 16158088. DOI: 10.1038/sj.ijo.0803068
- Chrysohoou C, Panagiotakos DB, Pitsavos C, Skoumas I, Papademetriou L, Economou M, et al. The implication of obesity on total antioxidant capacity apparently healthy men and women: The ATTICA study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2007; 17(8): 590–7. PMID: 16901682. DOI: 10.1016/j.numecd.2006.05.007
- Alberti KGM, Zimmet P, Shaw J. The metabolic syndrome—A new worldwide definition. *Lancet*. 2005; 366(9491): 1059–62. PMID: 16182882. DOI: 10.1016/S0140-6736(05)67402-8
- Juge-Aubry CE, Henrichot E, Meier CA. Adipose tissue: A regulator of inflammation. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005; 19: 547–66. PMID: 16311216. DOI: 10.1016/j.beem.2005.07.009
- Hopps E, Noto D, Caimi G, Aversa MR. A novel component of the metabolic syndrome: The oxidative stress. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2010; 20(1): 72–7. PMID: 19747805. DOI: 10.1016/j.numecd.2009.06.002
- Grattagliano I, Palmieri VO, Portincasa P, Moschetta A, Palasciano G. Oxidative stress-induced risk factors associated with the metabolic syndrome: A unifying hypothesis. *J Nutr Biochem*. 2008; 19(8): 491–504. PMID: 17855068. DOI: 10.1016/j.jnutbio.2007.06.011
- Ford ES, Mokdad AH, Giles WH, Brown DW. The metabolic syndrome and antioxidant concentrations: Findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Diabetes*. 2003; 52(9): 2346–52. PMID: 12941775. doi: 10.2337/diabetes.52.9.2346
- Paneni F, Costantino S, Cosentino F. Insulin resistance, diabetes, and cardiovascular risk. *Curr Atheroscler Rep*. 2014; 16(7): 419. PMID: 24781596. DOI: 10.1007/s11883-014-0419-z
- Yang RL, Shi YH, Hao G. Increasing oxidative stress with progressive hyperlipidemia in human: Relation between malondialdehyde and atherogenic index. *J Clin Biochem Nutr*. 2008; 43(3): 154–8. PMID: 19015749. PMCID: PMC2581765. DOI: 10.3164/jcbs.2008044
- Krzystek-Korpaczka M, Patryn E, Hotowy K, Czapinska E, Majda J, Kustrzeba-Wojcicka I, et al. Paraoxonase (PON)-1 activity in overweight and obese children and adolescents: Association with obesity-related inflammation and oxidative stress. *Adv Clin Exp Med*. 2013; 22: 229–36. DOI: 10.1515/rrlm-2015-0038

20. Landsberg L, Aronne LJ, Beilin LJ, Burke V, Igel LI, Lloyd-Jones D, et al. Obesity-related hypertension: Pathogenesis, cardiovascular risk, and treatment: A position paper of The Obesity Society and the American Society of Hypertension. *J Clin Hypertens*. 2013; 15(1): 14–33. PMID: 23282121. DOI: 10.1111/jch.12049
21. Olefsky JM, Glass CK. Macrophages, inflammation, and insulin resistance. *Annu Rev Physiol*. 2010; 72: 219–46. PMID: 20148674. DOI: 10.1146/annurev-physiol-021909-135846
22. Sengenès C, Miranville A, Lolmede K, Curat CA, Bouloumie A. The role of endothelial cells in inflamed adipose tissue. *J Intern Med*. 2007; 262: 415–21. doi: 10.1111/j.1365-2796.2007.01853.x
23. Marseglia L, D'Angelo G, Manti S, Arrigo T, Barberi I, Reiter RJ, et al. Oxidative stress-mediated aging during the fetal and perinatal periods. *Oxid Med Cell Longev*. 2014; 2014: 358375. PMID: 25202436. PMCID: PMC4151547. DOI: 10.1155/2014/358375
24. Sikaris K. The clinical biochemistry of obesity. *Clin Biochem Rev*. 2004; 25(3): 165–81. PMID: 18458706. PMCID: PMC1880830
25. Cristancho AG, Lazar MA. Forming functional fat: A growing understanding of adipocyte differentiation. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2011; 12(11): 722–34. PMID: 21952300. DOI: 10.1038/nrm3198
26. Fonseca-Alaniz MH, Takada J, Alonso-Vale MI, Lima FB. Adipose tissue as an endocrine organ: From theory to practice. *J Pediatr*. 2007; 83(5 Suppl): 192–203. PMID: 17989837. DOI: 10.2223/JPED.1709
27. Khan N, Naz L, Yasmeen G. Obesity: An independent risk factor systemic oxidative stress. *Pak J Pharm Sci*. 2006; 19(1): 62–9. PMID: 16632456
28. Deng Y, Scherer PE. Adipokines as novel biomarkers and regulators of the metabolic syndrome. *Ann NY Acad Sci*. 2010; 1212: E1–E19. PMID: 21276002. PMCID: PMC3075414. DOI: 10.1111/j.1749-6632.2010.05875.x
29. Maury E, Brichard SM. Adipokine dysregulation, adipose tissue inflammation and metabolic syndrome. *Mol Cell Endocrinol*. 2010; 314(1): 1–16. PMID: 19682539. DOI: 10.1016/j.mce.2009.07.031
30. Neels JG, Olefsky JM. Inflamed fat: What starts the fire? *J Clin Invest*. 2006; 116: 33–5. PMID: 16395402. PMCID: PMC1323268. DOI: 10.1172/JCI27280
31. Huffman DM, Barzilai N. Role of visceral adipose tissue in aging. *Biochim Biophys Acta*. 2009; 1790(10): 1117–23. PMID: 19364483. PMCID: PMC2779572. DOI: 10.1016/j.bbagen.2009.01.008

УДК 616.12-008.331.1:613.25:616.43

АКТИВНОСТЬ СИСТЕМЫ ОКСИДАТИВНОГО СТРЕССА – АНТИОКСИДАНТНОЙ ЗАЩИТЫ ПРИ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ С РАЗНОЙ СТЕПЕНЬЮ ОЖИРЕНИЯ

Псарёва В. Г.

Резюме. Оксидативный стресс традиционно рассматривается как ключевой фактор в патогенезе многочисленных состояний, включая сердечно-сосудистые и нейродегенеративные заболевания, рак, диабет и ожирение. Анализ литературных данных показал, что проблема исследования активности оксидативного стресса при коморбидности наиболее распространенных неинфекционных заболеваний требует уточнения и проведения дальнейших исследований.

Цель работы заключалась в оценке особенностей системы оксидативного стресса – антиоксидантной защиты у пациентов с гипертонической болезнью и различными степенями ожирения.

Обследовано 200 пациентов с гипертонической болезнью и ожирением I-II степени, давших информированное письменное согласие на участие в исследовании и соответствовавшим критериям включения. Пациенты основной группы были разделены на подгруппы согласно степени ожирения: в первую подгруппу вошли 80 пациентов с ожирением I степени, а во вторую подгруппу – 120 пациентов с ожирением II степени. Контрольная группа состояла из 30 практически здоровых лиц, сопоставимых по возрасту и полу с пациентами основной группы. Состояние прооксидантной системы оценивалось по уровню молекулярных продуктов перекисного окисления липидов – диеновых конъюгатов и малонового диальдегида, а состояние системы антиоксидантной защиты – по общей антиоксидантной активности (при проведении спектрофотометрии).

В результате проведенного исследования установлено, что даже в пределах одной степени артериальной гипертензии, систолическое и пульсовое артериальное давление при ожирении II ст. были достоверно ($p = 0,008$ и $p = 0,004$, соответственно) выше, чем при ожирении I ст. При этом отмечено, что при коморбидности гипертонической болезни и ожирения увеличение степени ожирения ассоциируется с более выраженным дисбалансом системы оксидативного стресса – антиоксидантной защиты, что проявлялось достоверно более высокими уровнями малонового диальдегида и диеновых конъюгатов и низкими уровнями общей антиоксидантной защиты при ожирении II степени (по сравнению с ожирением I степени).

Ключевые слова: гипертоническая болезнь, ожирение, оксидативный стресс, антиоксидантная защита.

UDC 616.12-008.331.1:613.25:616.43

Activity of the System of Oxidative Stress as Antioxidant Protection in Hypertension with Different Classes of Obesity**Psareva V. G.**

Abstract. Oxidative stress is traditionally regarded as a key factor in the pathogenesis of numerous conditions, including cardiovascular and neurodegenerative diseases, cancer, diabetes and obesity. Oxidative stress is defined as an imbalance between the generation of active forms of oxygen and detoxification with an antioxidant system with a predominance of the first one. Analysis of literary data showed that the problem of studying the activity of oxidative stress in the comorbidity of the most common non-communicable diseases requires clarification and further research.

The purpose of the study was to assess the features of the system of oxidative stress as an antioxidant protection in patients with hypertension and various classes of obesity.

Materials and methods. We examined 200 patients with arterial hypertension and obesity of the I-II classes who gave informed written consent to participate in the study and met the inclusion criteria. Patients of the main group were divided into subgroups according to the classes of obesity: the first subgroup included 80 patients with obesity of the I class, and the second subgroup comprised 120 patients with obesity of the II class. The control group consisted of 30 practically healthy individuals, matched by age and sex with the patients of the main group. The concentrations of aldosterone and renin in serum were determined. At the renin levels <0.65 ng/ml/h, low-renin hypertension was established, and the renin levels ≥ 0.65 ng/ml/h, high-renin hypertension was noted.

Results and discussion. Comparative assessment of indicators in class I and II obesity showed that even within the same degree of hypertension systolic and pulsed blood pressure in class II obesity, were significantly higher than in class I obesity. As compared to class I obesity, in class II obesity, the imbalance of the system of oxidative stress as an antioxidant protection was more pronounced, which showed a significant higher levels of malondialdehyde and diene conjugates, and lower levels of total antioxidant protection. A more pronounced imbalance of the system of oxidative stress as an antioxidant protection in the progression of obesity can be explained by the peculiarities of the pathogenesis of the disease. Obesity is associated with a regulatory disorder in the metabolic balance, which includes lipid metabolism, inflammatory or hormonal processes, in addition to insulin resistance. The pathogenesis of obesity is complex and involves metabolic and hormonal dysregulation, chronic inflammation and stress of the endoplasmic reticulum, among other processes that are closely interrelated.

Conclusions. In patients with comorbidity of hypertension and obesity, an increase in the class of obesity is associated with a more pronounced imbalance of the system of oxidative stress – antioxidant protection, which was characterized by significantly higher levels of malondialdehyde and diene conjugates and low levels of total antioxidant protection in obesity II degree (as compared to class I obesity).

Keywords: arterial hypertension, obesity, oxidative stress, antioxidant protection.

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

Стаття надійшла 22.03.2019 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs04.04.130

УДК [616.12-005.4-008.46-036.12:616.379-008.64]-085.22-078

*Риндіна Н. Г., Кравчун П. Г., Наріжна А. В.,
Кожин М. І., Табаченко О. С.*

ДИНАМІКА КАРДІОГЕМОДИНАМІЧНИХ ПОКАЗНИКІВ, ПРОФІБРОТИЧНОГО МАРКЕРА Й ПАРАМЕТРІВ ЛІПІДОГРАМИ У ХВОРИХ З ХРОНІЧНОЮ СЕРЦЕВОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ ПРИ ІШЕМІЧНІЙ ХВОРОБІ СЕРЦЯ Й ЦУКРОВОМУ ДІАБЕТІ 2 ТИПУ НА ТЛІ ЛІКУВАННЯ БЛОКАТОРАМИ В-АДРЕНОРЕЦЕПТОРІВ

Харківський національний медичний університет, Україна

nryndina81@gmail.com

Когорта хворих з хронічною серцевою недостатністю на тлі поєднаного перебігу ішемічної хвороби серця та цукрового діабету 2 типу, потребує персоналізованого підходу з метою уникнення негативних ефектів ліків або навіть їх сумачії.

Мета цього дослідження є визначення ефекту як карведілолу, так і небівалола у складі стандартної терапії на профібротичний маркер моноцитарного хемоатрактантного протеїна-1, параметри кардіогемодинаміки та показники ліпідограми при лікуванні пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю при ішемічній хворобі серця у поєднанні із цукрового діабету 2 типу.

Проведено комплексне обстеження 65 хворих з хронічною серцевою недостатністю при ішемічній хворобі серця та цукрового діабету 2 типу, які знаходилися на лікуванні у кардіологічному та інфарктному відділеннях КНМ «Харківська міська клінічна лікарня № 27» ХМР, що є базовим лікувальним закладом кафедри внутрішньої медицини № 2, клінічної імунології та алергології імені академіка Л. Т. Малої Харківського національного медичного університету МОЗ України. Методом випадкової вибірки хворі були рандомізовані на підгрупи тих, які отримували стандартну терапію в поєднанні з карведілолом (1-а група n=35) і небівалолом (2-а група n=30). Визначення вмісту моноцитарного хемоатрактантного протеїна-1 у сироватці крові проводиться методом імуноферментного аналізу.

У хворих, які приймали карведілол, спостерігається покращення скоротливої здатності міокарда, що характеризується зростанням фракції викиду на 10 % ($p<0,05$). У хворих, які приймали небівалола, фракція викиду збільшилася на 7,2 % ($p<0,05$) при зіставленні з вихідними даними. Знайдено зниження кінцевого діастолічного об'єму на 3,5 % і 4,1 % відповідно, кінцевого діастолічного розміру на 3,8 % і 4,3 % ($p<0,05$) відповідно. Одночасно

відбувається зниження моноцитарного хемоатрактантного протеїна-1 у групі карведілолу та небівалола на 10,8 % і 12 % ($p<0,05$). Знайдено зниження рівня ліпопротеїдів дуже низької щільності на 10,8 % і 7,9 % ($p<0,05$) відповідно, зростання ліпопротеїдів високої щільності на 14,5 % і 8,7 % ($p<0,05$) відповідно.

Залучення до схеми лікування карведілола або небівалола призводило до позитивної динаміки параметрів морфо-функціонального стану лівого шлуночка зі зниженням активності маркера фіброзу МСР-1 за відсутності негативних ефектів з боку показників ліпідограми у хворих з хронічною серцевою недостатністю на тлі ішемічної хвороби серця й цукрового діабету 2 типу.

Ключові слова: хронічна серцева недостатність, ішемічна хвороба серця, цукровий діабет 2 типу, лікування, β -блокатори.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дослідження є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри внутрішньої медицини № 2, клінічної імунології та алергології імені академіка Л.Т. Малої Харківського національного медичного університету МОЗ України «Ішемічна хвороба серця в умовах поліморбідності: патогенетичні аспекти розвитку, перебігу, діагностики й удосконалення лікування», № держ. реєстрації 0118U000929; 2017-2019 рр.

Вступ. Сучасні підходи до лікування з позиції доказової медицини дозволили покращити якість життя хворих, знизити рівень інвалідизації й смертності у хворих з кардіоваскулярною патологією. Проте хронічна серцева недостатність (ХСН), що виникає на тлі ішемічної хвороби серця (ІХС) й досі залишається провідною медико-соціальною й економічною проблемою в Україні [1, 2]. Крім того, існує когорта хворих з поєднаним перебігом ІХС та

метаболических розладів таких, як цукровий діабет (ЦД) 2 типу, лікування якої потребує персоналізованого підходу з метою уникнення негативних ефектів ліків або навіть їх сумачії.

ЦД 2 типу значно збільшує ризик розвитку серцево-судинних захворювань. За даними багатьох епідеміологічних досліджень кардіоваскулярні захворювання є причиною смерті 75 % осіб, які страждають на цукровий діабет [3]. ЦД є причиною безпосереднього ураження серцевого м'язу, яке призводить до порушення функції лівого шлуночка (ЛШ) і розвитку серцевої недостатності [1, 3]. На даний час у світі налічується більше 150 млн. хворих на ЦД 2 типу та їх щорічний приріст становить 5-10 % [4]. Епідеміологічні дослідження свідчать, що від 15 до 26 % хворих з ХСН страждають на ЦД 2 типу [38]. Близько 12 % хворих на ЦД 2 типу мають ознаки ХСН [5]. Особливо несприятливий прогноз при поєднанні цих двох захворювань, що надають взаємно посилюючий негативний вплив на функціональний стан серцево-судинної системи та органи-мішені.

Сучасний рівень знань дозволяє стверджувати, що разом з нейрогуморальною теорією патогенезу ХСН значний внесок вносить імунзапальна активація [6, 7]. Згідно імунзапальної концепції розвитку і прогресування серцевої недостатності, головна роль приділяється прозапальним цитокінам. У зв'язку з цим цікавим є вивчення змін моноцитарного хемоатрактантного протеїна-1 (MCP-1) є основним хемоатрактантом для моноцитів у вогнищах запалення і пошкодження тканин, який також розглядається сьогодні як профібротичний маркер [8, 9].

Застосування блокаторами β -адренорецепторів у хворих з ХСН при ІХС та ЦД 2 типу є аспектом дискусії. У програмі CHARM було продемонстровано вірогідне зниження смертності та серцево-судинних госпіталізацій серед пацієнтів з класичною серцевою недостатністю і низькою фракцією викиду (ФВ) (35 %) у хворих на ЦД 2 типу на тлі лікування блокаторами β -адренорецепторів [10]. Додатковий аналіз у підгрупі хворих у віці 70-75 років і при результативній ФВ ЛШ (45 %) показав здатність карведілолу знижувати ризик смерті на 38 %, що порівняно з трьома рекомендованими для лікування ХСН при ІХС β -адреноблокаторами (АБ) [10, 11]. Однак ретроспективний характер проведеного аналізу не дозволив повністю порівняти небівалол з бісопрололом, метопрололом сукцинатам уповільненого виведення і карведілолом.

Мета цього дослідження полягала у визначенні ефекту як карведілолу, так і небівалола у складі стандартної терапії на профібротичний маркер MCP-1, параметри кардіогемодинаміки та показни-

ки ліпідограми при лікуванні пацієнтів з ХСН при ІХС у поєднанні із ЦД 2 типу.

Матеріал та методи дослідження. Проведено комплексне обстеження 65 хворих з ХСН при ІХС та ЦД 2 типу, які знаходилися на лікуванні у кардіологічному та інфарктному відділеннях КНМ «Харківська міська клінічна лікарня № 27» ХМР, що є базовим лікувальним закладом кафедри внутрішньої медицини № 2, клінічної імунології та алергології імені академіка Л.Т. Малої Харківського національного медичного університету МОЗ України.

Дослідження проведене відповідно до основних біоетичних норм Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення науково-медичних досліджень із поправками (2000, з поправками 2008), Універсальної декларації з біоетики та прав людини (1997), Конвенції Ради Європи з прав людини та біомедицини (1997). Письмова інформована згода була отримана у кожного учасника дослідження і вжиті всі заходи для забезпечення анонімності пацієнтів.

Методом випадкової вибірки хворі були рандомізовані на підгрупи тих, які отримували стандартну терапію в поєднанні з карведілолом (1-а група n=35) і небівалолом (2-а група n=30). Верифікацію діагнозу ХСН проведено на підставі клініко-анамнестичного та лабораторно-інструментального досліджень з використанням критеріїв, рекомендованих Українським товариством кардіологів та експертами ВООЗ/МТГ. Критерії виключення хворих із дослідження:

- загострення хронічних запальних процесів або наявність гострих запальних захворювань, гострого інсульту, гострої ліво- або правошлуночкової недостатності;
- супутні психічні захворювання, алкоголізм, наркоманія;
- автоімунними захворюваннями;
- госрим інфарктом міокарда;
- інсулінозалежним цукровим діабетом або цукровим діабетом у стадії декомпенсації.

Причиною ХСН у всіх хворих була ІХС. Діагноз ЦД 2 типу визначали відповідно до спільних рекомендацій Американської діабетичної асоціації (ADA – American Diabetes Association) та Європейської асоціації з вивчення ЦД (EASD – European Association for the Study of Diabetes). ЕхоКГ дослідження проводять в одно- й двомірному режимах за допомогою апарату ультразвукової діагностики «Радмір» T1228A (Харків, Україна). Сканування проводили датчиком із частотою 3,5 МГц із парастернальної та апікальної позиції. Визначають такі показники: кінцевий діастолічний розмір (КДР), кінцевий систолічний розмір (КСР), товщина міокарда задньої стінки лівого шлуночку в діастолу (ТЗСЛШ), товщина стінки міжшлуночкової перетинки

(ТМШП), кінцевий діастолічний об'єм (КДО), кінцевий систолічний об'єм (КСО), фракція викиду (ФВ), розмір аорти й лівого передсердя (ЛП). Використана класифікація типів геометрії ЛШ (за А. Ganaui і співавт., 1992), згідно якої виділяють чотири структурно-геометричних типу міокарда: нормальну геометрію (ІММЛШ = N, ВТСЛШ ≤ N), концентричне ремоделювання (ІММЛШ = N, ВТСЛШ > N), концентричну гіпертрофію (ІММЛШ > N, ВТСЛШ > N), ексцентричну гіпертрофію (ІММЛШ > N, ВТСЛШ ≤ N). Визначення вмісту моноцитарного хемоатрактантного протеїну-1 (MCP-1) у сироватці крові проводиться методом імуноферментного аналізу за допомогою наборів «Bender MedSystems GmbH», Австрія. Біохімічне дослідження включало визначення рівня загального холестерину (ЗХ) й ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ), що проводили пероксидазним методом з використанням набору реактивів «CholesterolLiquicolor» фірми «Human» (Німеччина) у сироватці крові, стабілізованою гепарином. Рівень тригліцеридів (ТГ) визначали ферментативним колориметричним методом з використанням набору реактивів «TriglyceridesGPO» фірми «Human» (Німеччина). Проводили розрахунок коефіцієнта атерогенності (КА) за формулою Клімова А.М.:

- $КА = (ЗХ - ЛПВЩ) / ЛПВЩ$ (ммоль/л), де КА – коефіцієнт атерогенності, ЗХ – загальний холестерин (ммоль/л), ЛПВЩ – ліпопротеїди низької щільності (ммоль/л);
- рівень ліпопротеїдів дуже низької щільності (ЛПДНЩ) за формулою:
- $ЛПДНЩ = ТГ / 2,2$ (ммоль/л), де ЛПДНЩ – ліпопротеїди дуже низької щільності (ммоль/л), ТГ – тригліцериди (ммоль/л);
- рівень ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ) визначали за формулою Фрідвальда:
- $ЛПНЩ = ЗХ - ТГ / 2,2 - ЛПВЩ$ (ммоль/л), де ЛПНЩ – ліпопротеїди низької щільності (ммоль/л), ЗХ – загальний холестерин (ммоль/л), ТГ – тригліцериди (ммоль/л), ЛПВЩ – ліпопротеїди низької щільності (ммоль/л).

Статистичну обробку отриманих результатів проведено за допомогою комп'ютерної програми «Statistica 6.0», при цьому розраховані середня величина М, середньоквадратичне відхилення σ, середня помилка середньої величини t, критерій вірогідності p. Різницю між порівнюваними показниками вважаємо вірогідною, якщо значення вірогідності було більше або дорівнювало 95 % (p<0,05). Якщо критерій вірогідності був < 0,1 говоримо про тенденцію до переваги того або іншого показнику.

Результати дослідження та їх обговорення.

Сприятлива динаміка спостерігається стосовно параметрів морфо-функціонального стану лівого

шлуночка. Так у хворих першої підгрупи, які приймали карведілол, спостерігається покращення скоротливої здатності міокарда, що характеризується зростанням ФВ на 10 % (p<0,05). Дані представлені у таблиці 1.

Таблиця 1 – Зміни показників гемодинаміки під впливом терапії β-адреноблокаторами у хворих з хронічною серцевою недостатністю при ішемічній хворобі серця та ЦД 2 типу

Показники, одиниці вимірювання	Період обстеження	Лікування ХСН при ІХС у поєднанні із ЦД 2 типу	
		Небівололом	Карведілолом
КДО, мл	До лікування Після лікування	106,45±14,1 100,5±8,1*	121,13±18,65 94,9±7,6*
КСО, мл	До лікування Після лікування	52,43 ± 8,45 48,13±5,12	62,13 ± 9,8 47,66 ± 8,15
КДР, см	До лікування Після лікування	4,81 ± 0,25 4,55±0,33*	4,96 ± 0,5 4,06 ± 0,05*
КСР, см	До лікування Після лікування	3,38 ± 0,56 3,22±0,14	3,42 ± 0,36 3,16 ± 0,04
ФВ, %	До лікування Після лікування	52,5± 4,2 55,8±5,6*	50,95 ± 8,7 58,1 ± 2,3*
Е, см/с	До лікування Після лікування	56,1 ± 4,2 68,5 ± 5,3*	65,0 ± 5,4 71,1 ± 6,9*
А, см/с	До лікування Після лікування	59,3 ± 4,9 49,4 ± 2,1*	65,7 ± 4,4 59,12 ± 3,8*
Е/А	До лікування Після лікування	0,84 ± 0,1 1,26 ± 0,08*	1,038 ± 0,17 1,20 ± 0,09*
MCP-1, пг/мл	До лікування Після лікування	126,1±0,1 113,7±0,05*	105,1 ± 3,9 91,4± 2,8*

Примітка: * – p< 0,05 при порівнянні з даними до лікування.

Що стосується хворих 2-ї підгрупи, які приймали небіволол, фракція викиду зростає на 7,2 % (p<0,05) при зіставленні з вихідними даними. Обидві схеми терапії виявляють позитивний вплив на показники діастолічної дисфункції, що асоціюється зі зниженням А на 4,2 % і 4,8 % (p<0,05), зростанням Е на 5,1 % і 5,4 % (p<0,05), Е/А на 4,7 % і 5,1 % (p<0,05) відповідно.

Знайдено зниження КДО на 3,5 % і 4,1 % відповідно, КДР на 3,8 % і 4,3 % (p<0,05) відповідно. Що стосується параметрів КСО і КСР, вони виявляють тенденцію до зниження, що не досягає рівню вірогідності, як у групі карведілолу, так і у групі небівололу. Одночасно відбувається зниження MCP-1 у групі карведілолу та небівололу на 10,8 % і 12 % (p<0,05).

Таким чином, лікування з використанням β-адреноблокаторів асоціюється з покращенням скоротливої здатності ЛШ, параметрів діастолічної дисфункції, зниженням розмірів і порожнин ЛШ, що більш виразно проявляється в підгрупі карведілолу.

Отримані результати можуть бути опосередковані зниженням активності профібротичного фактора MСР-1, відповідального за прогресування процесів ремоделювання. У нашому дослідженні на тлі терапії карведіолом спостерігається зменшення кількості хворих з ексцентричним типом гіпертрофії з 31 % до 22 % ($p<0,05$). В обох групах з'явився відсоток хворих з концентричним ремоделюванням і нормальною геометрією лівого шлуночка – 9 % і 4,8 % ($p<0,05$) відповідно у групі карведіолу, а у групі небівалолу – 12 % і 8 % ($p<0,05$) відповідно.

Що стосується параметрів ліпідного обміну негативних впливів, як у групі карведіолу, так і небівалолу не виявлено. Дані наведено у **таблиці 2**. Знайдено зниження ЛПДНЦ на 10,8 % і 7,9 % ($p<0,05$) відповідно, а також зростання ЛПВЩ на 14,5 % і 8,7 % ($p<0,05$) відповідно. За параметром ЛПНЦ спостерігається тенденція до зниження, яка не досягла рівня вірогідності ($p=0,05$).

Отримані у даному дослідженні результати свідчать про позитивні ефекти карведіолу або небівалолу на кардіогемодинамічні, фібротичні показники й параметри ліпідограми, а також позитивний вплив на процеси ремоделювання, що є основою наростання тяжкості ХСН у майбутньому та може бути відповідальним за рівень госпіталізацій та смертності. Результати нашого дослідження не суперечать даним світової медичної літератури. У дослідженні СОМЕТ продемонстровано переваги застосування карведіолу за зниженням ризику смерті на 17 %; крім того, дослідження SENIORS з високо селективним β 1-АБ небівалолом продемонструвало вірогідне зниження смертності та серцево-судинних госпіталізацій (первинна точка дослідження) на 14 % і незначне зниження загальної смертності на 12 % ($p=0,21$) [11].

Висновки. Залучення до схеми лікування карведіолом або небівалолом призводило до позитивної

Таблиця 2 – Зміни показників вуглеводного та ліпідного обміну під впливом терапії β -адреноблокаторами у хворих з хронічною серцевою недостатністю при ішемічній хворобі серця у поєднанні із цукровим діабетом 2 типу

Показники, одиниці вимірювання	Період обстеження	ХСН при ІХС у поєднанні із ЦД 2 типу	
		Лікування небівалолом	Лікування карведіолом
Холестерин ЛПВЩ, ммоль/л	До лікування Після лікування	1,26 $\pm$ 0,32* 1,34 $\pm$ 0,03	1,14 $\pm$ 0,1* 1,29 $\pm$ 0,06
Холестерин ЛПНЦ, ммоль/л	До лікування Після лікування	4,01 $\pm$ 0,39 3,66 $\pm$ 0,05**	4,45 $\pm$ 0,04 4,03 $\pm$ 0,02**
Холестерин ЛПДНЦ, ммоль/л	До лікування Після лікування	0,69 $\pm$ 0,28* 0,57 $\pm$ 0,03	0,73 $\pm$ 0,32* 0,59 $\pm$ 0,02
Тригліцериди, ммоль/л	До лікування Після лікування	1,49 $\pm$ 0,59 1,43 $\pm$ 0,06	1,48 $\pm$ 0,45 1,15 $\pm$ 0,04
Коефіцієнт атерогенності	До лікування Після лікування	4,15 $\pm$ 0,05 3,97 $\pm$ 0,07	4,16 $\pm$ 0,06 3,75 $\pm$ 0,68

Примітки: * – $p<0,05$ при зіставленні з даними до лікування; ** – $p=0,05$ при зіставленні з даними до лікування.

динаміки параметрів морфо-функціонального стану лівого шлуночка шляхом зменшення об'ємі і розмірів його порожнин, зростанням відсотка хворих зі сприятливим типом ремоделювання разом зі зниженням активності маркера фіброзу МСР-1 за відсутності негативних ефектів з боку показників ліпідограми у хворих з ХСН на тлі ІХС й ЦД 2 типу.

Перспективи подальших досліджень. В подальшому планується аналіз прогностичних властивостей показників системи фіброзу-антифіброзу щодо перебігу ХСН у хворих на ІХС та ЦД 2 типу.

References

- McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Böhm M, Dickstein K, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European Journal of Heart Failure*. 2012; 14(8): 803–69. PMID: 22828712 DOI: 10.1093/eurjhf/hfs105
- Roubille F, Morena M, Leray-Moragues H, Canaud B, Cristol J-P, Klouche K. Pharmacologic therapies for chronic and acute decompensated heart failure: specific insights on cardiorenal syndromes. *Blood Purif*. 2014; 37(Suppl 2): 20-33. doi: 10.1159/000361061
- Lytvynova LO, Tonkovyd OB. Suchasnyy stan poshyrenosti tsukrovoho diabet sered naselennya krain Yevropeyskoho rehionu VOOZ [The modern state of prevalence of diabetes mellitus is among the population of countries of the European region of Worldwide organization of health protection]. *Skhidnoyevropeysky zhurnal hromadskoho zdorov'ya*. 2009; 3(3): 92-96. [Ukrainian]
- Mullens W, Abrahams Z, Francis GS, Sokos G, Taylor DO, Starling RC, et al. Importance of venous congestion for worsening of renal function in advanced decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2009; 53: 589-96. PMID: 19215833. PMID: PMC2856960. DOI: 10.1016/j.jacc.2008.05.068
- Meer P, van Veldhuisen DJ. Renal dysfunction in chronic heart failure. *Heart*. 2009; 95: 1808–12. doi: 10.1136/hrt.2008.151258

6. Braunwald E. Biomarkers in heart failure. *N Engl J Med*. 2009; 358(20): 2148-59. PMID: 18480207. DOI: 10.1056/NEJMr0800239
7. Chen D, Assad-Kottner C, Orrego C, Torre-Amione G. Cytokines and acute heart failure. *Crit Care Med*. 2008; 36(1 Suppl): 9-16. PMID: 18158483. DOI: 10.1097/01.CCM.0000297160.48694.90
8. Namiki M, Kawashima S, Yamashita T, Ozaki M, Hirase T, Ishida T, et al. Local overexpression of monocyte chemoattractant protein-1 at vessel wall induces infiltration of macrophages and formation of atherosclerotic lesion: synergism with hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2012; 14(1): 853-79. PMID: 11788470
9. Hundae A, McCullough PA. Cardiac and renal fibrosis in chronic cardiorenal syndromes. *Nephron Clin Pract*. 2014; 127(1-4): 106-12. PMID: 25343831. DOI: 10.1159/000363705
10. Wai B, Kearney LG, Hare DL, Ord M, Burrell LM, Srivastava PM. Beta blocker use in subjects with type 2 diabetes mellitus and systolic heart failure does not worsen glycaemic control. *Cardiovasc Diabetol*. 2012 Feb 14;11:14. PMID: 22330091. PMCID: PMC3298480. DOI: 10.1186/1475-2840-11-14
11. Sidorova NN. Lechenie bolnykh s khronicheskoy serdechnoy nedostatochnostyu: rol β -adrenoblokatorov s pozitsii Evropeyskogo kardiologicheskogo obshchestva 2012 goda [Treatment of patients with a chronic heart failure: role of beta blocker from position of European cardiology society 2012 year]. *Therapia. Ukrayinskiy medichnyi visnik*. 2013; 3: 54-6. [Russian]

УДК [616.12-005.4-008.46-036.12:616.379-008.64]-085.22-078

**ДИНАМИКА КАРДИОГЕМОДИНАМИЧНИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ,
ПРОФИБРОТИЧНОГО МАРКЕРА І ПАРАМЕТРОВ ЛІПІДОГРАММИ
У БОЛЬНИХ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ
ПРИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА І САХАРНОМ ДІАБЕТЕ 2 ТИПА
НА ФОНЕ ЛЕЧЕНИЯ БЛОКАТОРАМИ β -АДРЕНОРЕЦЕПТОРОВ**

Рындина Н. Г., Кравчун П. Г., Наріжна А. В., Кожин М. И., Табаченко Е. С.

Резюме. Когорта больных с хронической сердечной недостаточностью на фоне сочетанного течения ишемической болезни сердца и сахарного диабета 2 типа, нуждается в персонифицированном подходе с целью избегания негативных эффектов лекарств или даже их суммации.

Цель этого исследования является определение эффекта как карведилола, так и небивалола в составе стандартной терапии на профибротический маркер МСП-1, параметры кардиогемодинамики и показатели липидограммы при лечении пациентов с хронической сердечной недостаточностью при ишемической болезни сердца в сочетании с сахарным диабетом 2 типа.

Проведено комплексное обследование 65 больных с хронической сердечной недостаточностью при ишемической болезни сердца и сахарным диабетом 2 типа, находившихся на лечении в кардиологическом и инфарктном отделениях КНП «Харьковская городская клиническая больница № 27» ХГС, что является базовым лечебным заведением кафедры внутренней медицины № 2, клинической иммунологии и аллергологии имени академика Л.Т. Малой Харьковского национального медицинского университета МЗ Украины. Методом случайной выборки больные были рандомизированы на подгруппы тех, которые получали стандартную терапию в сочетании с карведилолом (первая группа $n = 35$) и небивалолом (вторая группа $n = 30$). Определение содержания МСП-1 в сыворотке крови проводилось методом иммуноферментного анализа.

У больных, принимавших карведилол, наблюдается улучшение сократительной способности миокарда, характеризующееся ростом фракции выброса на 10% ($p < 0,05$). У больных, принимавших небивалола, фракция выброса увеличилась на 7,2% ($p < 0,05$) при сравнении с исходными данными. Найдено снижение конечного диастолического объема на 3,5 % и 4,1 % соответственно, конечного диастолического размера на 3,8% и 4,3% ($p < 0,05$) соответственно. Одновременно происходит снижение МСП-1 в группе карведилола и небивалола на 10,8% и 12% ($p < 0,05$). Найдено снижения уровня липопротеидов очень низкой плотности на 10,8% и 7,9% ($p < 0,05$) соответственно, рост липопротеидов высокой плотности на 14,5% и 8,7% ($p < 0,05$) соответственно.

Привлечение к схеме лечения карведилола или небивалола приводило к положительной динамике параметров морфо-функционального состояния левого желудочка со снижением активности маркера фиброза МСП-1 при отсутствии негативных эффектов со стороны показателей липидограммы у больных с хронической сердечной недостаточностью на фоне ишемической болезни сердца и сахарным диабетом 2 типа.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет 2 типа, лечение, β -блокаторы.

UDC [616.12-005.4-008.46-036.12:616.379-008.64]-085.22-078

Dynamics of Cardiohemodynamic Indicators, Profibrotic and Lipidogram Parameters in Patients with Chronic Heart Failure on Background of Coronary Heart Disease and Type 2 Diabetes Mellitus during Treatment with Blockers of B-Adrenoreceptors
Ryndina N., Kravchun P., Narizhna A., Kozhin M., Tabachenko O.

Abstract. The number of patients with chronic heart failure on the background of a combined course of coronary heart disease and diabetes mellitus type 2 require a personified approach to avoid adverse effects of drugs or even their substitution.

The purpose of this study was to determine the effect of both carvedilol and nebivolol as a part of standard therapy on profibrotic marker monocytic chemoattractant protein-1, parameters of cardiohemodynamics and lipidogram in the treatment of patients with chronic heart failure on background of coronary heart disease in combination with type 2 diabetes mellitus.

Material and methods. 65 patients with chronic heart failure on background of coronary heart disease and diabetes mellitus type 2 were randomized into 2 groups. Group 1 (n = 35) received standard therapy in combination with carvedilol, the 2nd group was administered nebivolol (n = 30). The cause of chronic heart failure in all patients was coronary heart disease. Echocardiographic studies were conducted using the ultrasound diagnostic apparatus "Radmir" T1228A (Kharkiv, Ukraine). The determination of the content of monocytic chemoattractant protein-1 in serum was carried out by means of an enzyme-linked immune assay using Bender MedSystems GmbH, Austria. The biochemical study included determination of the level of total cholesterol and high density lipoprotein, carried out by peroxidase using a set of Cholesterol Liquicolor reagents from Human (Germany) in heparin-stabilized blood serum. The statistical processing of the obtained results was carried out using the computer program "Statistica 6.0".

Results and discussion. Reductions of EDV were found to be 3.5% and 4.1% and EDD were 3.8% and 4.3%, respectively ($p < 0.05$). At the same time there was a decrease in monocytic chemoattractant protein-1 in the carvedilol and nebivolol group by 10.8% and 12% ($p < 0.05$). LDL were decreased by 10.8% and 7.9% ($p < 0.05$), and the HDL increased by 14.5% and 8.7% ($p < 0.05$).

Conclusions. Involvement in the treatment scheme of carvedilol or nebivolol resulted in a positive dynamics of the parameters of the morpho-functional state of the left ventricle with a decrease in the activity of the marker of fibrosis monocytic chemoattractant protein-1 in the absence of negative effects from the side of the lipidograms in patients with chronic heart failure on the background of coronary heart disease and diabetes mellitus type 2.

Keywords: chronic heart failure, coronary heart disease, diabetes mellitus 2 type, treatment, β -blockers.

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

Стаття надійшла 08.03.2019 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs04.04.136

УДК 616.126.52-07-02.616.1-036.65

Ташук В. К., Гречко С. І., Трефаненко І. В., Палига Х. В.

ЗНАЧЕННЯ ДВОСТУЛКОВОГО АОРТАЛЬНОГО КЛАПАНУ У РОЗВИТКУ СЕРЦЕВО-СУДИННИХ УСКЛАДНЕНЬ

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

svgretchko@gmail.com

Двостулковий аортальний клапан є найбільш поширеною вродженою вадою серця, яка досить часто є морфологічною основою аортопатій. Більшість випадків важкої аортальної недостатності пов'язані, прямо або опосередковано, з вродженим двостулковим аортальним клапаном. Із 53 пацієнтів, направлених на безстраховідну ехокардіографію, проаналізували результати дослідження 32 пацієнтів. Основні клінічні прояви стосуються прогресування серцевої недостатності та розвитку ускладнень. Проведений аналіз патології аорти в залежності від фенотипу двостулкового аортального клапана. Частіше зустрічається двостулковий аортальний клапан з одним швом, який зазвичай розміщується між лівим і правим коронарними синусами з гемодинамічно переважаючим стенозом, а всі інші типи визначали як змішане з'єднання, що є одним з факторів ризику виникнення аортального стенозу та асоційованої аортопатії, та призводить до значних гемодинамічних змін. Пацієнти в групі з двостулковим аортальним клапаном частіше мали періанулярні ускладнення, в порівнянні з групою з тристулковим клапаном. У пацієнтів з двостулковим аортальним клапаном існує підвищений ризик розширення аорти і розшарування, проте патогенез формування аневризми аорти у цих хворих залишається неясним. Зв'язок між аортопатіями та різними фенотипами двостулкового аортального клапана можна трактувати як генетичним, так і біомеханічними факторами, спричиненими посиленням асиметричного напруги зсуву стінки аорти, викликаного ексцентричним турбулентним потоком через двостулковий аортальний клапан. При різних фенотипах непрямий ексцентричний потік і нерівномірна напруга на стінки аорти призводять до судинного ремоделювання висхідного відділу аорти та формування аневризми або розшарувань. Вчасне проведення безстраховідної ехокардіографії та виявлення початкових станів гіалінозу, фіброзу та кальцинозу двостулкового аортального клапана, недостатності та стенозу аортального клапана, ураження аорти дозволяє провести своє-

часне оперативне лікування для запобігання гемодинамічних змін і підвищення якості та подовження життя пацієнтів до моменту хірургічної корекції.

Ключові слова: двостулковий аортальний клапан, аортопатії.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дана робота є фрагментом НДР «Розробка комплексного підходу до ранньої діагностики ураження коронарних судин з використанням цифрового комп'ютерного аналізу електрокардіограми та регіонарної скоротливості міокарда», № держ. реєстрації 0117U002355.

Вступ. Двостулковий аортальний клапан (ДАК) є найбільш поширеною вродженою вадою серця (BBC) (1-2,5% дорослого населення), яка досить часто є морфологічною основою аортопатій. Серед різновидів патології виділяють ізольований та асоційований (поєднаний) із BBC (коарктація оарти, 70-75% пролапс мітрального клапана, надклапанний і підклапанний стеноз аорти, двостулковий клапан легеневої артерії, дефект міжшлункової перегородки, загальний артеріальний стовбур).

На сьогоднішній день поняття ДАК включає в себе складний комплекс анатомічних, гістологічних і молекулярних розладів сполучно-тканинних структур серця і великих судин: вальвуло- і аортопатії. Перебіг даної патології здебільшого має безсимптомний характер (до 30 років) або нагадує клінічні прояви інших захворювань клапанів, що необхідно враховувати при ранній діагностиці. Основні клінічні прояви стосуються прогресування серцевої недостатності та розвитку ускладнень. Чотири специфічні ускладнення пов'язані з вродженим ДАК [2, 7]. Приблизно у 50% дорослих із стенозом аорти є вроджений двостулковий клапан. Більшість випадків важкої аортальної недостатності пов'язані, прямо або опосередковано, з вродженим ДАК. Ризик розвитку інфекційного ендокардиту на ДАК клапані впродовж життя становить 10-30% [1, 5]. До важкого ускладнення ДАК відносять розшарування аорти, що супроводжується високою

смертності. Ризик розвитку розшарування аорти при ДАК збільшується у 8 разів, при чому відзначають, що протягом 25 років період формування аневризми спостерігається у 26% пацієнтів [4, 6]. Ризик розшарування кореня аорти для осіб з ДАК становить приблизно 5%. Відомо, що сукупні витрати на лікування ДАК переважають витрати на лікування всіх вроджених пороків серця [5].

Мета дослідження. Метою даної роботи стало визначення діагностичного значення двостулкового аортального клапану у розвитку серцево-судинних ускладнень.

Матеріал та методи дослідження. Проведено аналіз клінічних, лабораторних, інструментальних, в тому числі ехокардіографічних (ЕхоКГ) досліджень 51 пацієнта (33 чоловіки та 18 жінок) з діагностованим ДАК (Системний ультразвуковий сканер YD7 "Philips", Австрія). Усі пацієнти були спрямовані для проведення черезстравохідної ехокардіографії (ЧСЕхоКС). Дані для аналізу включали вік, стать, ехокардіографічні вимірювання як передсердь, так і шлуночків, оцінки діастолічної функції лівого шлуночка, фенотип аортального клапана, картини і тяжкості клапанної дисфункції та асоційованої аортопатії. Фенотип ДАК класифікували за 5 типами: тип 1 - передньозадній (ПЗ), викликаний злиттям правої коронарної ступки (ПКС) і лівої коронарної ступки зубця (ЛКС); тип 2 - істинний ПЗ, без злиття і без шва - обидві ступки рівні і відповідні; тип 3 - медіолатеральний тип зі з'єднанням некоронарної ступки (НКС) і ПКС; тип 4 - медіолатеральний зі з'єднанням НКС і ЛКС; тип 5 - медіолатеральний тип без злиття і без шва [3, 6]. З 53 пацієнтів спрямованих на ЧСЕхоКС вдалось проаналізувати результати дослідження 32 пацієнтів. З них 5 мали лише аортальний стеноз, 14 – тільки аортальну регургітацію, а 10 – поєднання стенозу аорти та регургітації. Три пацієнти не мали значного клапанного стенозу або недостатності. Групи були тотожні за основними клініко-демографічними показниками.

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

Математичний аналіз отриманих результатів проводили оцінюючи середнє значення та стандартне відхилення середнього значення. Вірогідність кількісних показників визначалась методом

контролю «нульової гіпотези» з використанням t-критерію Стюдента (для рівних та нерівних дисперсій – перевіряли згідно критерія Фішера), вірогідними вважалися результати з показником $p < 0,05$.

Результати дослідження. Пацієнти з ДАК були молодшими, ніж з тристулковим клапаном (середній вік склав $45,1 \pm 5,1$ років проти $59,4 \pm 4,3$, $p < 0,05$). Не було виявлено суттєвих відмінностей об'ємних показників при сильній аортальній регургітації між групами з двостулковим та тристулковим клапаном (75% проти 60%, $p > 0,5$). Пацієнти в групі тристулковим клапаном мали більший діаметр лівого передсердя і мали більшу ймовірність мітральної регургітації.

У пацієнтів виявлено наступні ускладнення: у 19 хворих (37%) діагностовано періанулярні ускладнення в аортальному кільці, у тому числі 11 чоловік з єдиним гнійним абсцесом (51,6%), 4 пацієнти з однією псевдоаневризмою (7,8%), 2 з абсцесом та псевдоаневризмою (3,9%), 1 з абсцесом та аортокавальними фістулами (1,9%) та з 1 - з аортокавальною фістулою (1,9%). Пацієнти в групі двостулкового АК частіше мали періанулярні ускладнення, ніж пацієнти в групі з тристулковим клапаном (64% проти 17%, $p < 0,05$).

Аналізуючи частоту виявлення фенотипів визначається така послідовність. Частіше зустрічається ДАК з одним швом, який зазвичай розміщується між лівим і правим коронарними синусами з гемодинамічно переважаючим стенозом, а всі інші типи визначали як змішане з'єднання, що є одним з факторів ризику виникнення аортального стенозу та асоційованої аортопатії, та призводило до значних гемодинамічних змін. Розміщення стулок може бути передньозаднім або медіолатеральним. За функціональним станом ДАК поділяють на ускладнений і неускладнений. Ехокардіографічне визначення фенотипу ДАВ виявило, що з'єднання ПКС і ЛКС було найбільш поширеним (53%), з подальшим злиттям ПКС і НКС (27%), а також злиття ЛКС і НКС (4%). Злиття ПКС і ЛКС частіше спостерігалось у пацієнтів з аортальною регургітацією, ніж у пацієнтів з аортальним стенозом (74% проти 49%, $p < 0,05$). Нам не вдалось визначити фенотип ДАК у решти (16%) пацієнтів.

Порівняльний аналіз об'єднання даних дозволив розділити пацієнтів ДАК на дві групи: 1 група - передньозадній ДАК (62,5%), що включає в себе 1 і 2 фенотипи та 2 група - медіолатеральний ДАК об'єднує 3, 4 і 5 фенотипи (37,5%). Середній вік груп 1 і 2 становив 49 ± 15 і 50 ± 17 років відповідно. Значної статистичної різниці між двома групами не спостерігалось. У групі 1 72,9% пацієнтів були чоловіками, а в групі 2 - 70,5% пацієнтів були

чоловіками без істотної статистичної різниці між цими двома групами. Було виявлено, що у пацієнтів з 1 групи була більша кількість нормальної аорти і аортопатії типу 2 ($p < 0,01$). Пацієнти 2 групи у порівнянні з пацієнтами 1 групи мали більш високу частоту розширеної дуги аорти (25% проти 4,2%, $p < 0,05$), аортального стенозу (56,7% проти 31,3%, $p < 0,05$), кількість вегетацій на АК (14,8 проти 6,2%, $p < 0,05$) і незначно нижчі частоти розширеного кореня аорти (42,9% проти 57,4%, $p > 0,05$) і аортальної недостатності (68,8% проти 79,8%, $p > 0,05$).

Обговорення отриманих результатів. За результатами ехокардіографічних даних різних фенотипів оцінка кінцевого діастолічного діаметру правого шлуночка і діаметра правого передсердя виявила значно переважала серед фенотипу 3 в порівнянні з іншими проаналізованими фенотипами (1, 2 і 5). Кількість пацієнтів з розширеним аортальним кільцем у фенотипах 1 і 3 була порівнювана, але вище, ніж у інших фенотипів. У порівнянні з іншими фенотипами, фенотип 5 мав меншу кількість пацієнтів з розширеним коренем аорти. Не було виявлено достовірних відмінностей між фенотипами при оцінці дилатації висхідної аорти. Порівнюючи розмір дуги аорти між фенотипами, спостерігалися значні відмінності між фенотипом 3 і фенотипом 1, а також між фенотипом 3 і фенотипом 2. Відзначено, що найбільший середній діаметр дуги аорти зустрічався у фенотипах 3 і 5 [3, 6]. Слід зазначити, що у всіх пацієнтів з діагнозом ДАК спостерігається широкий клінічний спектр закономірностей. Деякі пацієнти мають ізольований стеноз, у інших діагностують пролапс однієї стулки клапану аорти, що призводить до недостатності аорти за відсутності стенозу.

Існувала значна різниця в частоті аортального стенозу та недостатності аортального клапану. У фенотипі 3 виявляли достовірно вищу частоту аортального стенозу, порівнюючи з фенотипом 1, тоді як частота аортальної недостатності у фенотипі 1 була вищою, ніж серед інших фенотипів. Частота маси або вегетації у фенотипі 1 виявилася значно нижчою порівняно з іншими фенотипами. Хоча виявлена більш висока частота коарктації аорти і пролапсу мітрального клапана у пацієнтів з фенотипом 1, проте, не було достовірної статистичної

різниці між різними фенотипами ДАК, коли оцінювалися ці ускладнення [6, 7].

Відомо, що у пацієнтів з ДАК підвищений ризик розширення аорти і розшарування. Проте патогенез формування аневризми аорти у цих хворих залишається неясним. Зв'язок між аортопатіями та різними фенотипами ДАК можна пояснити як генетичними, так і біомеханічними факторами, спричиненими посиленням асиметричного напруження зсуву стінки аорти, викликаного ексцентричним турбулентним потоком через ДАК. Такий патологічний потік, у свою чергу, може пояснити чому різні фенотипи ДАК можуть призводити до різної сегментарної дилатації аорти. У пацієнтів з ДАК, порівняно із тристулковим аортальним клапаном, спостерігають різні профілі швидкості крові та рівня пристінкової напруги у висхідному відділі аорти. Неоднакові розміри стовбура перебувають під гемодинамічним впливом, що розподіляється нерівномірно і здійснюють ексцентричний і турбулентний потік крові, що надходить до аорти. При різних фенотипах ДАК непрямий ексцентричний потік і нерівномірна напруга на стінки аорти призводять до судинного ремоделювання висхідного відділу аорти та формування аневризм або розшарувань [1, 7].

Висновки. У клінічній практиці у випадку діагностики ДАК необхідні аналізувати симптоми аортопатії, системні ознаки залучення сполучної тканини для виявлення синдромів спадкових порушень сполучної тканини, асоційованих з аневризмою аорти, діагностичними критеріями вад серця. Наявність ДАК збільшує ризик виникнення ускладнень в аортальному клапані. Пацієнтам з ДАК рекомендована ЧСехоКС. Вчасне виявлення початкових станів гіалінозу, фіброзу та кальцинозу ДАК, недостатності та стенозу АК, дозволяє своєчасно провести консервативного лікування для запобігання гемодинамічних змін і підвищити якість та подовжити тривалість життя пацієнтів до моменту хірургічної корекції.

Перспективи подальших досліджень. Подальше раннє виявлення аортальної дисфункції, тривале спостереження та спрямування до вчасної хірургічної корекції для попередження розвитку ускладнень що дозволить покращити віддалений прогноз у хворих з двостулковим аортальним клапаном.

References

1. Borger MA, Fedak PWM, Stephens EH, Gleason TG, Girdauskas E, Ikonomidis JS, et al. The American Association for Thoracic Surgery consensus guidelines on bicuspid aortic valve-related aortopathy. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2018 Aug; 156(2): 473–80. PMID: 30011756. PMCID: PMC6384009. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2017.10.161
2. Hassanabad AF, Barker AJ, Guzzardi D, Markl M, Malaisrie C, McCarthy PM, et al. Evolution of Precision Medicine and Surgical Strategies for Bicuspid Aortic Valve-Associated Aortopathy. *Front Physiol*. 2017; 8: 475. PMID: 28740468. PMCID: PMC5502281. DOI:10.3389/fphys.2017.00475
3. Jilaihawi H, Chen M, Webb J, Himbert D, Ruiz CE, Rodés-Cabau J, et al. A bicuspid aortic valve imaging classification for the TAVR Era. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2016 Oct; 9(10): 1145–58. PMID: 27372022. doi: 10.1016/j.jcmg.2015.12.022

4. Liu T, Xie M, Lv Q, Li Y, Fang L, Zhang L, et al. Bicuspid Aortic Valve: An Update in Morphology, Genetics, Biomarker, Complications, Imaging Diagnosis and Treatment. *Front Physiol.* 2018; 9: 1921. PMID: 30761020. PMCID: PMC6363677. DOI: 10.3389/fphys.2018.01921
5. Nishimura R, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP 3rd, Guyton RA, et al. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2014 Jun 10; 63(22): e57-185. PMID: 24603191. doi: 10.1016/j.jacc.2014.02.536
6. Sievers H-H, Stierle U, Hachmann R, Charitos EI. New insights in the association between bicuspid aortic valve phenotype, aortic configuration and valve haemodynamics. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2016 Feb; 49(2): 439-46. PMID: 25787670. doi: 10.1093/ejcts/ezv087
7. Sophocleous F, Milano EG, Pontecorvoli G, Chivasso P, Caputo M, Rajakaruna C, et al. Enlightening the Association between Bicuspid Aortic Valve and Aortopathy. *J Cardiovasc Dev Dis.* 2018 Jun; 5(2): 21. PMID: 29671812. PMCID: PMC6023468. DOI: 10.3390/jcdd5020021

УДК 616.126.52-07-02.616.1-036.65

ЗНАЧЕНИЕ ДВУСТВОРЧАТОГО АОРТАЛЬНОГО КЛАПАНА В РАЗВИТИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ

Ташук В. К., Гречко С. И., Трефаненко И. В., Палига К. В.

Резюме. Двустворчатый аортальный клапан это наиболее распространенный врожденный порок сердца, который зачастую является морфологической основой аортопатий. Из 53 пациентов, направленных на чреспищеводную эхокардиографию, проанализировали результаты исследования 32 пациента. Основные клинические проявления касаются прогрессирования сердечной недостаточности и развития осложнений. Проведен анализ вида патологии аорты в зависимости от фенотипа двустворчатого аортального клапана. Чаще встречается двустворчатый аортальный клапан с одним швом, который обычно размещается между левым и правым коронарными синусами с гемодинамически преобладающим стенозом, все остальные типы определяли как смешанное соединение, и проявляются одним из факторов риска возникновения аортального стеноза и ассоциированной аортопатии, что может приводить к значительным гемодинамическим изменениям. Пациенты в группе с двустворчатым аортальным клапаном чаще имели периааннулярные осложнения, чем пациенты в группе с трехстворчатым клапаном. Среди пациентов с двустворчатым аортальным клапаном отмечается повышенный риск расширения аорты и расслоение, причем патогенез формирования аневризмы аорты в этой группе больных остается неизвестным. Связь между аортопатиями и различными фенотипами двустворчатого аортального клапана вызвана как генетическим, так и биомеханическими факторами вследствие усиления ассиметричного напряжения смещения стенки аорты, вызванной эксцентричным турбулентным потоком через двустворчатый аортальный клапан. При различных фенотипах косвенный эксцентричный поток и неравномерное напряжение на стенки аорты приводят к сосудистому ремоделированию восходящего отдела аорты и формирования аневризм или расслоений. Своевременное проведение чреспищеводной эхокардиографии и выявление начальных состояний гиалиноза, фиброза и кальциноза двустворчатого аортального клапана, недостаточности и стеноза аортального клапана, поражения аорты позволяют провести своевременное оперативное лечения с целью предотвращения осложнений, гемодинамических изменений, а также повысить качество и продолжительность жизни пациентов до момента хирургической коррекции.

Ключевые слова: двустворчатый аортальный клапан, аортопатии.

УДК 616.126.52-07-02.616.1-036.65

The Role of Bicuspid Aortic Valve in the Evolution of Cardiovascular Complications

Tashchuk V. K., Hrechko S. I., Trefanenko I. V., Palyha Ch. V.

Abstract. The most common congenital heart defect such as the bicuspid aortic valve is the most frequent morphological basis of aortopathy. Morphology of bicuspid aortic valve may have influence in the associated pathologies including aortic stenosis, aortic insufficiency and aortic dilation.

The purpose of this study was to define the frequency and patterns of valvular dysfunction and aortopathy associated with different types of bicuspid aortic valve. Most cases of severe aortic failure are associated directly or indirectly with congenital bicuspid aortic valve.

Material and methods. We analyzed clinical, instrumental, laboratory, instrumental, including echocardiography studies of 51 patients (33 men and 18 women) with diagnosed bicuspid aortic valve. All patients were referred for transesophageal echocardiography. Aortic valve value less than 0.05 was considered statistically

significant. Frequency of various bicuspid aortic valve phenotypes and their association with valvular dysfunction and aortopathy was evaluated.

Results and discussion. The analysis of the frequency of phenotypes detection showed the following addition. A single suture bicuspid aortic valve, which is usually located between the left and right coronary cusps with hemodynamically prevailing stenosis, is more common, and all other types are defined as a mixed compound which is one of the risk factors for aortic stenosis and associated aortopathy and may lead to significant hemodynamic changes. Patients in the bicuspid aortic valve group were more likely to have periannular complications in compare with the tricuspid group. The prominent clinical manifestations brought on the progression of heart failure and the development of complications. The aortic pathology analysis is performed depending on the bicuspid aortic valve phenotype. The placement of the ventricles may be anterior-posterior or right-to-left. According to the functional state of the bicuspid aortic valve divided into complicated and uncomplicated. Patients of different phenotypes are characterized with indirect eccentric flow and uneven tension on the walls of the aorta that lead to vascular remodeling of the ascending aorta and formation of aneurysms or dissection. There was a significant difference in the frequency of aortic stenosis and failure of the aortic valve. The phenotype 3 showed a significantly higher incidence of aortic stenosis compared to phenotype 1, while the frequency of aortic failure in phenotype 1 was higher than among other phenotypes. The frequency of mass or vegetation in phenotype 1 was significantly lower compared to other phenotypes.

Conclusions. Timely transesophageal echocardiography and diagnosis of initial conditions of hyalinosis, fibrosis and calcinosis of bicuspid aortic valve, insufficiency and stenosis of aortic valve or insufficiency of the aorta allows early delivery to surgical treatment to prevent hemodynamic dysfunction, to improve the quality and the increase patient's lifetime.

Keywords: bicuspid aortic valve, aortopathy.

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

Стаття надійшла 28.03.2019 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs04.04.141

УДК 616.126.422-089.163-06:612.13:616.12-073.43-074/.076

Тодуров Б. М.^{1, 2}, Харенко Ю. А.^{1, 2},
Хартанович М. В.¹, Демянчук В. Б.^{1, 2}

СОСТОЯНИЕ ВНУТРИСЕРДЕЧНОЙ И ЦЕНТРАЛЬНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ У ПАЦИЕНТОВ С НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ МИТРАЛЬНОГО КЛАПАНА ПРИ ХИРУРГИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ С ПРИМЕНЕНИЕМ КРИСТАЛЛОИДНОЙ КАРДИОПЛЕГИИ В ПЕРИОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ

¹ГУ «Институт сердца МЗ Украины», Киев, Украина

²Национальная медицинская академия последиplomного образования
им. П. Л. Шупика, Киев, Украина

yura.harenko1989@gmail.com

Главной целью кардиохирургической операции является улучшение или сохранение работы сердца. Целью данного исследования было изучение состояния внутрисердечной и центральной гемодинамики у пациентов с недостаточностью митрального клапана при хирургической коррекции с применением кристаллоидной кардиopleгии в периоперационном периоде.

Было обследовано 40 пациентов с недостаточностью митрального клапана, поступивших в ГУ «Институт сердца МЗ Украины» для хирургической коррекции данного порока сердца. Больным проводилась терапия и оперативное вмешательство (протезирование митрального клапана) в соответствии с локальным протоколом интраоперационной кардиопротекции с использованием кристаллоидной кардиopleгии (раствор Бернштейдера).

У пациентов при выходе из искусственного кровообращения, перед переводом в отделение интенсивной терапии, при переводе из отделения интенсивной терапии фиксировали конечные систолический, диастолический и ударный индексы левого желудочка, фракцию выброса левого желудочка, сердечный индекс, систолическое давление в лёгочной артерии и глобальную продольную деформацию миокарда. Из статистических методов исследования использовали расчет критерия достоверности - t ("критерий Стьюдента") и корреляционный анализ с расчетом коэффициента корреляции Пирсона.

Фракция выброса левого желудочка на выходе из искусственного кровообращения снизилась до $50,7 \pm 5,2$ % ($p = 0,09$ по сравнению с исходным уровнем). Затем она недостоверно повышалась: до $51,7 \pm 5,0$ % перед переводом в отделение интенсивной терапии и до $52,4 \pm 5,8$ % ($p > 0,7$ по сравнению с исходным уровнем) при переводе из отделения интенсивной терапии.

Модуль глобальной продольной деформации миокарда после коррекции порока и выхода из искусственного кровообращения достоверно снизился с $8,4 \pm 0,8$ % до $7,3 \pm 0,7$ % ($p < 0,001$), и затем статистически значимо не изменялся до конца исследования, составив при переводе из отделения интенсивной терапии $7,7 \pm 1,1$ % ($p < 0,005$ по сравнению с исходным уровнем).

Таким образом, хирургическая коррекция недостаточности митрального клапана с применением кардиopleгической остановки сердца сопровождалась наибольшими изменениями глобальной продольной деформации миокарда, давления в лёгочной артерии и фракции выброса левого желудочка на этапе выхода из перфузии, причём тенденция к нормализации наблюдалась только со стороны давления в лёгочной артерии, тогда как модуль глобальной продольной деформации миокарда и фракции выброса левого желудочка уменьшались. Несмотря на это, интегральный показатель системы кровообращения – сердечный индекс – был ниже $2,5$ л/мин·м² только у 5 ($12,5 \pm 5,2$ %) пациентов, не являясь при этом ниже $2,2$ л/мин·м², что было обусловлено компенсаторным повышением частоты сердечных сокращений (максимум — до 96 мин⁻¹) и назначением симпатомиметической терапии.

Ключевые слова: внутрисердечная и центральная гемодинамика, недостаточность митрального клапана, кристаллоидная кардиopleгия, протезирование митрального клапана, искусственное кровообращение.

Связь работы с научными программами, планами, темами. Данная работа является фрагментом НИР кафедры кардиохирургии, рентгенэндоваскулярных и экстракорпоральных технологий

Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика МЗ Украины «Малотравматичні реконструктивні операції на серці», № гос. регистрации 0117U002469.

Введение. Современные успехи кардиохирургического лечения больных с врожденными или приобретенными пороками сердца в условиях искусственного кровообращения (ИК) в значительной степени связаны с разработкой и применением эффективных средств защиты миокарда. В многопрофильных кардиохирургических отечественных центрах, Европейских центрах и в США провели ряд исследований, в результате которых установлено значительное количество негативных, повреждающих эффектов ИК и средств защиты миокарда, кардиоплегической остановки сердца на уже хирургически скомпрометированном миокарде. Это обусловило возникновение повышенного интереса к дальнейшему совершенствованию стратегий кардиопротекции и минимизации негативных воздействий ИК во время операций на миокард и организм больного в целом [1].

Главной, доминирующей целью любой кардиохирургической операции является улучшение или сохранение работы сердца. Наибольшей задачей в достижении этой цели является сохранение различных функций сердца на интраоперационном этапе вмешательства. Это требует всесторонней политики, направленной на интраоперационную защиту миокарда [2].

Часто во время операций на сердце пережимается аорта и прекращается коронарный кровоток, что требует защиты миокарда от ишемии [3]. Большинство из современных методик интраоперационной кардиопротекции, включая кровяную кардиоплегию, обеспечивают надежную и эффективную защиту миокарда [4]. Однако все методики, основанные на кардиоплегической остановке, которые также используются в настоящее время, подвергают сердце так называемой «мандаторной ишемии», когда миокард лишен коронарного кровотока [5, 6]. В большинстве случаев это приводит к ишемическо-реперфузионному повреждению в период после снятия зажима с аорты и восстановления коронарного кровотока [7, 8].

Учитывая это, все более сложными становятся и требуют совершенствования стратегии защиты миокарда. Обобщая вышеприведенные факты, можем сделать вывод о том, что вопрос оптимальной кардиопротекции остается открытым, что подтверждает актуальность данного исследования.

Цель исследования – изучение состояния внутрисердечной и центральной гемодинамики у пациентов с недостаточностью митрального клапана при хирургической коррекции с применением

кристаллоидной кардиоплегии в периоперационном периоде.

Материал и методы исследования. Было обследовано 40 пациентов с недостаточностью митрального клапана, поступивших в ГУ «Институт сердца МЗ Украины» для хирургической коррекции данного порока сердца.

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 и приняты все меры для обеспечения анонимности пациентов.

Всем больным была проведена операция протезирования митрального клапана (ПМК) и анестезиологическое, перфузиологическое обеспечение согласно традиционной методики, принятой в ГУ «Институт сердца МЗ Украины».

Больным проводилась терапия и оперативное вмешательство (ПМК) в соответствии с локальным протоколом интраоперационной кардиопротекции с использованием кристаллоидной кардиоплегии (раствор Бернштейдера) и традиционной симпатомиметической и диуретической терапии.

Пациентам фиксировали при выходе из ИК, перед переводом в (отделение интенсивной терапии) ОИТ, при переводе из ОИТ конечные систолический, диастолический и ударный индексы левого желудочка (КДИ, КСИ, УИ), фракцию выброса левого желудочка (ФВ), сердечный индекс (СИ), систолическое давление в легочной артерии (ДЛА_с) и глобальную продольную деформацию миокарда (ГПД). Данные показатели были получены с помощью аппарата «Aplio XG SSA-770A» («Toshiba», Япония) секторальными датчиками с частотой излучения 2,5-5,0 МГц. и аппарата «Vivid iq» («GE», США). Из статистических методов исследования использовали расчет критерия достоверности - t («критерий Стьюдента») и корреляционный анализ с расчетом коэффициента корреляции Пирсона.

Результаты исследования и их обсуждение. КДИ в процессе исследования статистически значимо не изменялся (рис. 1). На выходе из перфузии он составил $78,6 \pm 7,6$ мл/м², перед переводом в ОИТ – $78,2 \pm 8,4$ мл/м², при переводе из ОИТ – $78,0 \pm 9,5$ мл/м².

КСИ достоверно повысился только по окончании ИК, достигнув $38,5 \pm 3,9$ мл/м² ($p < 0,04$ по сравнению с исходным уровнем), затем он постепенно

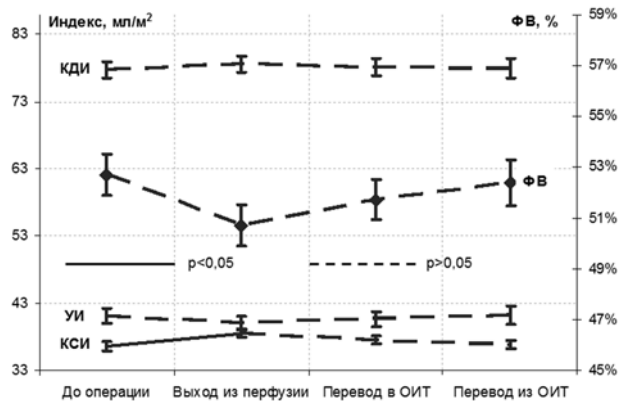


Рис. 1. Конечные диастолический и систолический, ударный индекс и фракция выброса левого желудочка при использовании кардиоплегической остановки сердца

снижался: перед переводом в ОИТ — до $37,5 \pm 3,6$ мл/м² ($p > 0,2$ по сравнению с предыдущим этапом), при переводе из ОИТ — до $36,8 \pm 3,7$ мл/м² ($p > 0,4$ по сравнению с предыдущим этапом $p > 0,8$ по сравнению с исходным уровнем).

УИ не претерпел достоверных изменений несмотря на достоверное повышение КСИ на выходе из ИК. На этом этапе он недостоверно снизился до $40,0 \pm 6,8$ мл/м² ($p > 0,4$ по сравнению с исходным уровнем), перед переводом в ОИТ УИ составил $40,6 \pm 7,2$ мл/м² ($p > 0,6$ по сравнению с предыдущим этапом), при переводе из ОИТ — $41,2 \pm 8,7$ мл/м² ($p > 0,7$ по сравнению с предыдущим этапом $p > 0,9$ по сравнению с исходным уровнем).

рисФВ на выходе из ИК снизилась до $50,7 \pm 5,2$ % (рис. 1, 2, $p = 0,09$ по сравнению с исходным уровнем). Затем она недостоверно повышалась: до $51,7 \pm 5,0$ % перед переводом в ОИТ и до $52,4 \pm 5,8$ % ($p > 0,7$ по сравнению с исходным уровнем) при переводе из ОИТ.

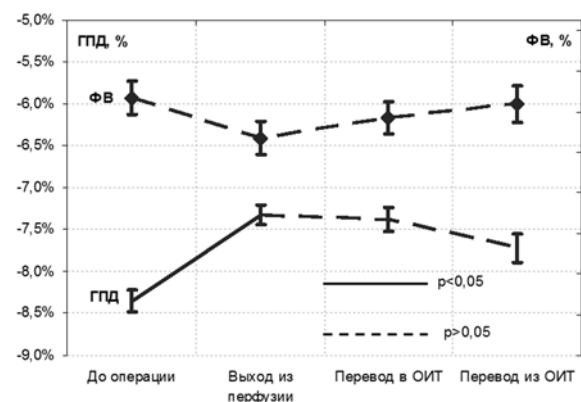


Рис. 2. Глобальная продольная деформация миокарда и фракция выброса левого желудочка при использовании кардиоплегической остановки сердца

Модуль ГПД после коррекции порока и выхода из ИК достоверно снизился с $8,4 \pm 0,8$ % до $7,3 \pm 0,7$ % ($p < 0,001$, рис. 3) и затем статистически значимо не изменялся до конца исследования, составив при переводе из ОИТ $7,7 \pm 1,1$ % ($p < 0,005$ по сравнению с исходным уровнем).

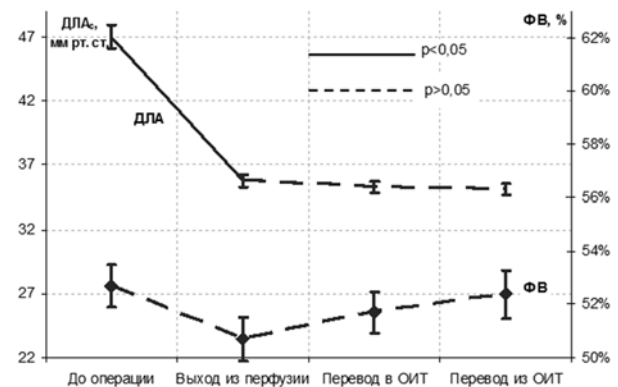


Рис. 3. Систолическое давление в лёгочной артерии и фракция выброса левого желудочка при использовании кардиоплегической остановки сердца

ДЛА_с после коррекции порока и по выходе из ИК значительно и достоверно снизилось до $35,8 \pm 3,0$ мм рт. ст. ($p < 0,0001$) и затем существенно не изменялось ($35,3 \pm 2,8$ мм рт. ст. перед переводом в ОИТ и $35,1 \pm 2,7$ мм рт. ст. перед переводом из ОИТ).

СИ в течение исследования в данной группе достоверно не изменялся (рис. 4) несмотря на достоверные изменения КСИ и ДЛА_с на 2 этапе исследования, а также близкие к достоверным изменения ФВ на этом же этапе. СИ постепенно повысился с $3,19 \pm 0,49$ л/мин·м² на выходе из ИК до $3,32$ л/мин·м² перед переводом из ОИТ ($p > 0,6$). Частота сердечных сокращений (ЧСС) с $78,2 \pm 6,6$ мин⁻¹ до операции повысилась до $81,4$ мин⁻¹ при переводе

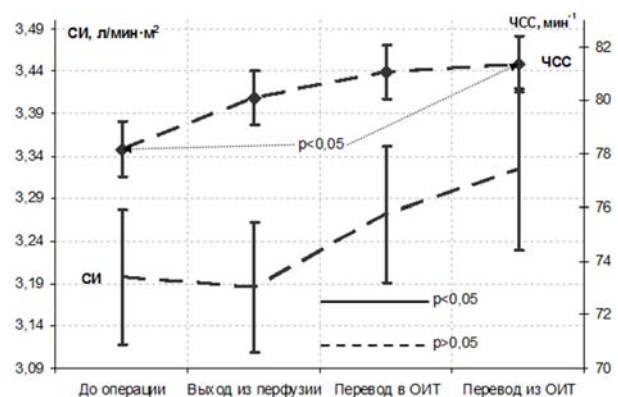


Рис. 4. Сердечный индекс и частота сердечных сокращений при использовании кардиоплегической остановки сердца

из ОИТ ($p < 0,04$ по сравнению с исходным уровнем, **рис. 4**).

Таким образом, хирургическая коррекция недостаточности митрального клапана с применением кардиоплегической остановки сердца сопровождалась наибольшими изменениями ГПД, ДЛА_с и ФВ на этапе выхода из ИК [1, 3], причём тенденция к нормализации наблюдалась только со стороны ДЛА_с, тогда как модуль ГПД и ФВ уменьшались [4, 6].

Выводы. Несмотря на изменения ГПД, ДЛА_с и ФВ на этапе выхода из ИК, интегральный показатель системы кровообращения – СИ – был

ниже 2,5 л/мин·м² только у 5 (12,5±5,2 %) пациентов, не являясь при этом ниже 2,2 л/мин·м², что было обусловлено компенсаторным повышением ЧСС (максимум — до 96 мин⁻¹) и назначением симпатомиметической терапии.

Перспективы дальнейших исследований. В дальнейшем планируется исследовать маркеры повреждения миокарда и показатели кислородного бюджета у пациентов с митральной недостаточностью перед операцией, во время и после нее с использованием кардиопротекции путем электрической фибрилляции и интермиттирующих пережатий аорты.

References

1. *Prakticheskaya kardioanesteziologiya*. 5-e izd. Ed by FA Khensli Jr, DE Martin, GP Grevli. Per s angl pod red AA Bunyatyan; Per EA Khomenko, AA Nikitin, SA Tsiklinskiy, AN Dyachkov; Nauch red YuA Shneyder, ML Gordeev, AE Bautin. M: OOO «Izdatelstvo «Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo»; 2017. 1084 p. [Russian]Grocott H.P., Stafford-Smith M. Organ protection during cardiopulmonary bypass. In Kaplan's Cardiac Anesthesia, ed by Kaplan J.A., Reich D.L., Lake C.L., Konstadt S.N., 5th edition, Philadelphia, Saunders Elsevier, 2006, p. 985-1022. Gay W.A. Potassium-induced cardioplegia. *Ann. Thorac. Surg.*, 1975, Vol. 20, p. 95-99. Melrose D.G., Dreyer B., Bentall H.H. et al. Elective cardiac arrest. *Lancet*, 1955, Vol. 269, p. 21-24.
2. Mentzer RM Jr, Bartels C, Bolli R, Boyce S, Buckberg GD, Chaitman B, et al. Sodium-hydrogen exchange inhibition by cariporide to reduce the risk of ischemic cardiac events in patients undergoing coronary artery bypass grafting: results of the expedition study. *The Ann Thorac Surg*. 2008; 85(4): 1261–70. PMID: 18355507. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2007.10.054
3. Tomic, V, Tomic V, Russwurm S, Möller E, Claus RA, Blaess M, Brunkhorst F, et al. Transcriptomic and proteomic patterns of systemic inflammation in on-pump and off-pump coronary artery bypass grafting. *Circulation*. 2005; 112(9): 2912–20. PMID: 16275880. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.104.531152
4. Mentzer RM Jr, Lasley RD, Jessel A, Karmazyn M. Intracellular sodium hydrogen exchange inhibition and clinical myocardial protection. *Ann Thorac Surg*. 2003; 75(2): S700–8. PMID: 12607715. doi: 10.1016/S0003-4975(02)04700-8
5. Boyce SW, Bartels C, Bolli R. GUARD During Ischemia Against Necrosis (GUARDIAN) Study Investigators. Impact of sodium-hydrogen exchange inhibition by cariporide on death or myocardial infarction in high-risk CABG surgery patients: results of the CABG surgery cohort of the GUARDIAN study. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2003; 126(2): 420–7. PMID: 12928639. doi: 10.1016/S0022-5223(03)00209-5

УДК 616.126.422-089.163-06: 612.13: 616.12-073.43-074 / .076

СТАН ВНУТРІШНЬОСЕРЦЕВОЇ ТА ЦЕНТРАЛЬНОЇ ГЕМОДИНАМІКИ У ПАЦІЄНТІВ З НЕДОСТАТНІСТЮ МІТРАЛЬНОГО КЛАПАНА ПРИ ХІРУРГІЧНІЙ КОРЕКЦІЇ З ЗАСТОСУВАННЯМ КРИСТАЛОЇДНОЇ КАРДІОПЛЕГІЇ В ПЕРІОПЕРАЦІЙНОМУ ПЕРІОДІ

Тодуров Б. М., Харенко Ю. А., Хартанович М. В., Дем'янчук В. Б.

Резюме. Головною метою кардіохірургічної операції є покращення або збереження роботи серця. Метою даного дослідження було вивчення стану внутрішньосерцевої та центральної гемодинаміки у пацієнтів з недостатністю мітрального клапана при хірургічній корекції з застосуванням кристалоїдної кардіоплегії в періопераційному періоді.

Було обстежено 40 пацієнтів з недостатністю мітрального клапана, які надійшли до ДЗ «Інститут серця МОЗ України» для хірургічної корекції даної вади серця. Хворим проводилася терапія і оперативне втручання (протезування мітрального клапана) відповідно до локального протоколу інтраопераційної кардіопротекції з використанням кристалоїдної кардіоплегії (розчин Бернштейдера).

Пацієнтам фіксували при виході із штучного кровообігу, перед переведенням в відділення інтенсивної терапії, при переведенні з відділення інтенсивної терапії кінцеві систолічний, діастолічний і ударний індекси лівого шлуночка, фракцію викиду лівого шлуночка, серцевий індекс, систолічний тиск в легеневій артерії і глобальну поздовжню деформацію міокарда. Із статистичних методів дослідження використовували розрахунок критерію достовірності – t ("критерій Стюдента") і кореляційний аналіз з розрахунком коефіцієнта кореляції Пірсона.

Хірургічна корекція недостатності мітрального клапана із застосуванням кардіоплегічної зупинки серця супроводжувалася найбільшими змінами глобальної поздовжньої деформації міокарда, систолічного

тиску в легеневій артерії і фракції викиду лівого шлуночка на етапі виходу із штучного кровообігу, при чому тенденція до нормалізації спостерігалася тільки з боку систолічного тиску в легеневій артерії, тоді як модуль глобальної поздовжньої деформації міокарда і фракція викиду лівого шлуночка зменшувалися. Незважаючи на це інтегральний показник системи кровообігу – серцевий індекс – був нижче $2,5 \text{ л / хв} \cdot \text{м}^2$ тільки у 5 ($12,5 \pm 5,2\%$) пацієнтів, не будучи при цьому нижче $2,2 \text{ л / хв} \cdot \text{м}^2$, що було обумовлено компенсаторним підвищенням ЧСС (максимум – до 96 хв 1) і призначенням симпатоміметичної терапії.

Ключові слова: внутрішньосерцева і центральна гемодинаміка, недостатність мітрального клапана, кристалоїдна кардіоплегія, протезування мітрального клапана, штучний кровообіг.

UDC 616.126.422-089.163-06: 612.13: 616.12-073.43-074 / .076

State of Intracardiac and Central Hemodynamics in Patients with Mitral Valve Insufficiency during Surgical Correction Using Crystalloid Cardioplegia in the Perioperative Period

Todurov B. M., Kharenko Yu. A., Khartanovich M. V., Demyanchuk V. B.

Abstract. Modern advances in cardiac surgery in patients with congenital or acquired heart defects in cardiopulmonary bypass are largely associated with the development and use of effective means of protecting the myocardium. The main purpose of cardiac surgery is to improve or maintain the work of the heart.

The purpose of our work was to study the state of intracardiac and central hemodynamics in patients with mitral valve insufficiency during surgical correction using crystalloid cardioplegia in the perioperative period.

Material and methods. We examined 40 patients with mitral valve insufficiency admitted for surgical correction of the defect. Patients underwent therapy and surgery (mitral valve replacement) in accordance with the local protocol of intraoperative cardioprotection using crystalloid cardioplegia (Bernshtneider solution).

Results and discussion. Patients were fixed at the end of cardiopulmonary bypass, before being transferred to (intensive care unit) ICU, after leaving ICU the end systolic, end diastolic and stroke index of the left ventricle, left ventricular ejection fraction, cardiac index, systolic pressure in the pulmonary artery and global longitudinal myocardial strain. These indicators were obtained using the apparatus "Aplio XG SSA-770A" (Toshiba, Japan) by sectoral sensors with a radiation frequency of 2.5 to 5.0 MHz. and the apparatus "Vivid iq" ("GE", USA). From statistical research methods, the calculation of the reliability criterion - t ("Student's criterion") and correlation analysis with the calculation of the Pearson correlation coefficient were used.

The left ventricular ejection fraction at the exit from the cardiopulmonary bypass decreased to $50.7 \pm 5.2\%$ ($p = 0.09$ compared with the initial level). Then it increased insignificantly: to $51.7 \pm 5.0\%$ before transferring to intensive care unit and to $52.4 \pm 5.8\%$ ($p > 0.7$ compared to baseline) after transferring from intensive care unit.

The global longitudinal myocardial strain module after correction of the defect and withdrawal from cardiopulmonary bypass significantly decreased from $8.4 \pm 0.8\%$ to $7.3 \pm 0.7\%$ ($p < 0.001$) and then did not significantly change statistically until the end of the study being transferred from intensive care unit $7.7 \pm 1.1\%$ ($p < 0.005$ compared with baseline).

Systolic pressure in the pulmonary artery after correction of the defect and after leaving the cardiopulmonary bypass decreased significantly and reliably to $35.8 \pm 3.0 \text{ mm Hg. Art.}$ ($p < 0.0001$) and then not significantly changed ($35.3 \pm 2.8 \text{ mm Hg.}$ before transferring to intensive care unit and $35.1 \pm 2.7 \text{ mm Hg.}$ before transferring from intensive care unit).

Conclusions. Thus, surgical correction of mitral valve insufficiency with the use of cardioplegic cardiac arrest was accompanied by the greatest changes in global longitudinal myocardial strain, systolic pressure in the pulmonary artery and left ventricular ejection fraction at the exit stage of cardiopulmonary bypass, and the tendency to normalization was observed only from the systolic pressure in the pulmonary artery, whereas the module of global longitudinal myocardial strain and left ventricular ejection fraction decreased.

Despite this, the integral indicator of the circulatory system - cardiac index - was below $2.5 \text{ l / min} \cdot \text{m}^2$ in only 5 ($12.5 \pm 5.2\%$) patients, while not being below $2.2 \text{ l / min} \cdot \text{m}^2$, which was due to a compensatory increase in heart rate (maximum - up to 96 min 1) and the appointment of sympathomimetic therapy.

Keywords: intracardiac and central hemodynamics, mitral valve insufficiency, crystalloid cardioplegia, mitral valve replacement, cardiopulmonary bypass.

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

Стаття надійшла 20.03.2019 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs04.04.146

УДК 616.12-008.331.1:616.24-007.63

Тягла О. С.

ПРОГНОСТИЧНА ЗНАЧИМІСТЬ БІОМАРКЕРА ST2 У ХВОРИХ НА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ НА ТЛІ ХРОНІЧНОГО ОБСТРУКТИВНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ

Запорізький державний медичний університет, Україна

cardiology@mail.ru

Наукові дослідження вітчизняних та зарубіжних вчених, а також багаторічний клінічний досвід свідчать про те, що у пацієнтів із хронічним обструктивним захворюванням легень досить часто спостерігається поєднання із артеріальною гіпертензією.

Метою даного дослідження була оцінка експресії білка ST2 у хворих із артеріальною гіпертензією на тлі хронічного обструктивного захворювання легень.

Було обстежено 23 хворих з діагнозом гіпертонічна хвороба II стадії і хронічним обструктивним захворюванням легень II стадії без клінічно значущої супутньої патології, гендерний склад: 22 чоловіка і 1 жінка, статус паління можна порівняти з хворими на хронічне обструктивне захворювання легень; 18 хворих на гіпертонічну хворобу II стадії з рівнем артеріальної гіпертензії I-III ступеня, різного кардіоваскулярного ризику, без адекватної систематичної антигіпертензивної терапії; а також 18 пацієнтів з хронічним обструктивним захворюванням легень II стадії.

Отримані дані свідчать про те, що найменший рівень експресії білка ST2 виявлено у пацієнтів із артеріальною гіпертензією без супутньої патології – $21,05 \pm 2,12$ нг/мл, що на 11,78% нижче, ніж у пацієнтів із хронічним обструктивним захворюванням легень без супутньої патології ($23,53 \pm 1,8$ нг/мл). Найбільші значення білка ST2 демонстрували пацієнти групи коморбідної нозології із хронічним обструктивним захворюванням легень на тлі артеріальної гіпертензії – $33,01 \pm 6,25$ нг/мл, що на 56,82% більше порівняно із пацієнтами із артеріальною гіпертензією, та на 40,29% більше, ніж у аналогічний маркер у пацієнтів із монопатологією у вигляді хронічного обструктивного захворювання легень.

Наявність у пацієнтів експериментальної групи коморбідної патології гіпертонічна хвороба та хронічне обструктивне захворювання легень призводить до найбільш суттєвої елевації маркера несприятливого прогнозу білка ST2 порівняно із групами пацієнтів без поєднання даних нозологій.

Ключові слова: прогноз, артеріальна гіпертензія, хронічне обструктивне захворювання легень, розчинна форма пептида ST2.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дана робота є фрагментом планової науково-дослідної роботи кафедри клінічної фармакології, фармації, фармакотерапії і косметології ЗДМУ «Клініко-біохімічні та морфологічні аспекти діагностики та можливості фармакотерапевтичної корекції кардіоваскулярної патології у осіб різних вікових груп», № держ. реєстрації 0114U001393.

Вступ. Наукові дослідження вітчизняних та зарубіжних вчених, а також багаторічний клінічний досвід свідчать про те, що у пацієнтів із хронічним обструктивним захворюванням легень (ХОЗЛ) досить часто спостерігається поєднання із артеріальною гіпертензією (АГ). Відомо, що і ХОЗЛ, і артеріальна гіпертензія являються мультифакторіальними захворюваннями, та розвиваються внаслідок складної взаємодії генетичних факторів та чинників зовнішнього середовища [1, 2]. В останні роки спостерігається достовірне зростання числа хворих із даною коморбідною патологією, зокрема і в Україні. ХОЗЛ у поєднанні з АГ являється дуже важливою медико-соціальною проблемою, поширеність цієї коморбідної патології складає у середньому 34%, коливаючись в межах 17–70%, а за даними аутопсії – до 85%. Розвиток інвалідності та втрати працездатності в результаті цих захворювань призводять до значних прямих та непрямих економічних витрат, що складає серйозне навантаження на кошторис суспільства і органів охорони здоров'я, у зв'язку із чим актуальність вивчення цього питання не викликає сумнівів. В сучасній літературі існує чимало робіт, присвячених вивченню перебігу поєднаної патології ХОЗЛ та АГ, проте деякі дані і досі є дискусійними та викликають певні протиріччя [3, 4].

Перспективним біомаркером при захворюваннях серцево-судинної системи є стимулюючий фактор росту (ST2). Цей білок є членом сімейства

рецепторів інтерлейкіну-1, який існує в трансмембранній формі на кардіоміоцитах і в розчинній формі (sST2) в сироватці крові. Збільшення концентрації sST2 досить тісно асоційоване з тяжкістю серцево-судинної патології, підвищенням ризику летального результату, а також ризиком раптової смерті пацієнтів, незалежно від об'єму фракції викиду. Однак ступінь підвищення його концентрації в крові сильно варіює, що ускладнює застосування даного маркера [5].

В опублікованих останнім часом статтях описані поточні уявлення про відношення ST2 до запальних захворювань [6]. ST2 є членом сімейства рецепторів інтерлейкіну-1, що має трансмембранну і розчинну (sST2 або розчинний ST2) ізоформи. Концентрації розчинної ST2 людини в циркуляторному руслі підвищені у хворих, які страждають різними порушеннями, пов'язаними з аномальною відповіддю Т-хелперних клітин типу 2 (Th2), включаючи системний червоний вовчак та астму, а також запальні процеси, які в основному не залежать від відповіді Th2, такі як септичний шок і травма. Більш того, сигналізація системи інтерлейкін-33 / ST2L є ключовим механізмом захисту серця в разі механічного перевантаження. Підвищення розчинної форми ST2 у людини служить також маркером поганого прогнозу у хворих із серцевою недостатністю і хворих на інфаркт міокарда [7]. Підвищені рівні розчинного ST2 людини є також прогностичним фактором смерті індивідуума протягом одного року. Отже, розчинний ST2 людини залучений в певні запальні захворювання і в паракринну систему захисту серця і легень, а також є маркером, який визначає прогноз у хворих на серцеву та легеневу недостатність і пророкує смерть пацієнта протягом року.

Метою даного дослідження була оцінка експресії білка ST2 у хворих із артеріальною гіпертензією (АГ) на тлі хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ).

Матеріал та методи дослідження. Було обстежено 23 хворих з діагнозом гіпертонічна хвороба (ГХ) II стадії і ХОЗЛ II стадії без клінічно значущої супутньої патології, середній вік $51,72 \pm 1,22$ (49,33-54,09) року (гендерний склад: 22 чоловіка і 1 жінка), статус паління можна порівняти з хворими на ХОЗЛ, 18 хворих ГХ обох статей у віці від 33 років до 67 року (середній вік $50,74 \pm 1,49$ (47,81-53,76) ; співвідношення чоловіки / жінки 17 / 83%), II стадії захворювання з рівнем АГ I-III ступеня, різного кардіоваскулярного ризику, без адекватної систематичної антигіпертензивної терапії, а також 18 пацієнтів з ХОЗЛ II стадії, середній вік $50,32 \pm 0,99$ (48,22-52,16) років (гендерний склад: 14 чоловіків і 4 жінки), тривалість захворювання

$7,52 \pm 1,14$. 80% активні курці, індекс пачко-років $17,23 \pm 2,69$, на шкідливий професійний фактор (виробничий) вказали 23,53%. Всі обстежені висловили згоду на участь у проведенні дослідження.

Діагностика ХОЗЛ проводилася на підставі загальноприйнятих критеріїв. Хворі, які брали участь в дослідженні, мали переважно ХОЗЛ середнього і важкого ступеня (по GOLD).

Оцінювали рівень обсягу форсованого видиху за першу секунду (ОФВ1) і величину співвідношення обсягу форсованого видиху за першу секунду до форсованої життєвої ємності легень (ОФВ1 / ФЖЕЛ). Визначення функції зовнішнього дихання здійснювалося за стандартною методикою на спірографічному апараті «СПІРОКОМ» з використанням програмного забезпечення відповідно до рекомендацій Американської торакальної та Європейської респіраторної спільноти. 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.). Всі пацієнти дали письмову добровільну згоду на участь в дослідженні та отримували традиційну терапію, відповідно до рекомендацій ВООЗ.

Вміст ST2 в плазмі крові визначали з використанням відповідних тест-систем ІФА (виробник - Bender Medsystems, Австрія) в Навчальному медико-лабораторному центрі ЗДМУ згідно з доданою до набору інструкцією (зав. проф. Абрамов А. В.).

При статистичній обробці даних використовували ліцензійну програму «STATISTICA® for Windows 6.1» (StatSoft Inc., США, серійний номер RGXR412D674002FWC7). Аналіз нормальності розподілу оцінювали за критерієм Shapiro-Wilk (W). Дані представлені у вигляді середнього і стандартної помилки репрезентативності вибіркового середнього значення (95% довірчий інтервал (95% ДІ)). Порівняння груп за якісною ознакою, а також при дослідженні частоти зустрічі показників проводили за допомогою критерію χ^2 з аналізом таблиць спряженості. Достовірними вважали відмінності при рівні значущості менше 0,05.

Результати дослідження. У ході проведеного дослідження ми отримали наступні значення рівня експресії білка ST2 у групах хворих (**таблиця**).

Отримані дані свідчать про те, що найменший рівень експресії білка ST2 виявлено у пацієнтів із АГ без супутньої патології – $21,05 \pm 2,12$ нг/мл, що на 11,78% нижче, ніж у пацієнтів із ХОЗЛ без супутньої патології ($23,53 \pm 1,8$ нг/мл). Найбільші значення білка ST2 демонстрували пацієнти групи коморбідної нозології із ХОЗЛ на тлі АГ –

Таблиця – Рівень експресії білка ST2 у групах обстежених осіб

Показник	Пацієнти із АГ	Пацієнти із ХОЗЛ	Пацієнти із ХОЗЛ на тлі АГ	Величина відмінностей		
	1	2	3	2 vs. 1	3 vs. 1	3 vs. 2
ST2, нг/мл	21,05±2,12 (16,9-25,19)	23,53±1,8 (20,01-27,05)	33,01±6,25 (20,76-45,26)*, #	11,78%	56,82%	40,29%

Примітки: * - $p < 0,05$ при порівнянні з підгрупою з АГ; # - $p < 0,05$ при порівнянні з підгрупою з ХОЗЛ.

33,01±6,25 нг/мл, що на 56,82% більше порівняно із пацієнтами із АГ, та на 40,29% більше, ніж у аналогічний маркер у пацієнтів із монопатологією у вигляді ХОЗЛ.

Отже, компенсаторна можливість організму хворого, котра полягає у включенні кардіозахисного сигнального каскаду запобігання фіброзу та ремоделювання серця найбільш оптимальним шляхом буде реалізована у пацієнтів із АГ, меншою мірою у пацієнтів із ХОЗЛ. Наявність коморбідної патології призводить до гіперекспресії гену 2 та гіперпродукції білка ST2, що пригнічує продукцію інтерлейкіну-33 та включення кардіопротективних механізмів, та свідчить про підвищення ризику несприятливого прогнозу для даної когорти пацієнтів.

Також, у групі хворих на ХОЗЛ на тлі АГ із високим рівнем ST2 (більше 30 нг/мл) достовірно частіше верифікували такі негативні кардіоваскулярні предиктори, як наявність гіпертрофії лівого шлуночка ($\chi^2=7,61$ при $p=0,006$) та порушення симпатовагального балансу згідно показника LF/HF ($\chi^2=4,72$ при $p=0,03$), а також, що важливе, елевация ST2 достовірно асоціювалася не тільки екстрапульмональними прогностичними факторами, а й також із зниженням ОФВ₁ менше 50% ($\chi^2=5,45$ при $p=0,02$).

Обговорення отриманих результатів. ST2 (Стимулюючий фактор росту, що експресується геном 2, так само відомий як IL1RL1) – член сімейства рецепторів інтерлейкіну-1 (IL-1). Білок ST2 має 2 ізоформи, безпосередньо залучені в розвиток серцево-судинної патології: розчинна форма (sST2) і мембран-пов'язана форма рецептора (ST2L). Лігандом ST2 є цитокіни Інтерлейкін-33 (IL-33).

Відповідь здорової серцевої тканини на пошкодження або механічний стрес включає продукцію та зв'язування інтерлейкіну-33 (IL-33) із ST2L, запускаючи кардіозахисний сигнальний каскад запобігання фіброзу, ремоделювання серця та серцевої недостатності (CH). sST2 блокує кардіопротективний ефект IL-33.

Інтерлейкін-33 (IL-33) є лігандом для ST2, представника суперсімейства Toll-подібних / інтерлейкін-1 рецепторів, який асоціюється з акцесорним білком IL-1RAcP [8]. Після активації ST2 / IL-1RAcP інтерлейкіном-33, сигнальний кас-

кад стимулюється молекулами, що знаходяться на більш низькому рівні, такими, як MyD88 (мієлоїдний фактор диференціації 88) і TRAF6 (зв'язує фактор 6 рецептора фактору некрозу пухлин), що призводить, серед іншого,

до активації NFκB (ядерного фактору-κB). Сигнальна система IL-33 залучена в патогенез різних захворювань і патологій.

Підвищена концентрація циркулюючого в крові ST2 вказує на високий ризик розвитку несприятливих наслідків, госпіталізації і навіть смерті не тільки для пацієнтів із СН, але також і для хворих іншими формами серцево-судинних захворювань і в популяції в цілому. Середня нормальна концентрація ST2 – 18 нг/мл, концентрація вище 35 нг/мл свідчить про існування підвищеного ризику. Визначення ST2 у пацієнтів із СН може скоротити ризик їх повторної госпіталізації та раптової смерті. Для пацієнтів зі значенням ST2 > 35 нг/мл призначається спеціальне лікування, що включає в себе моніторинг пацієнта з призначенням додаткових обстежень і діагностичних процедур, медичних препаратів.

У ряді досліджень використовується спосіб, в якому додатково визначають кількість рецептора 4 інтерлейкіну-1 (ST2), згідно з яким ХОЗЛ діагностується, коли кількість ST2 є збільшеним порівняно з кількістю ST2 у здорових людей, або згідно з яким ризик розвитку ХОЗЛ діагностується, коли кількість ST2 є зменшеною порівняно з кількістю ST2 у здорових людей. Кількість рецептора 4 інтерлейкіну-1 (ST2) в зразках крові здорової людини знаходиться в межах переважно від 50 до 150 пг / мл, переважно від 60 до 140 пг / мл, більш переважно від 70 до 130 пг / мл.

В. Ку зі співавт. [9] протягом тривалого часу спостерігали амбулаторних хворих із хронічною серцевою недостатністю (XCH). Робота цих авторів стала найбільшим дослідженням, в якому вивчалася передбачувальна значимість рівня ST2 при стабільному перебігу XCH. В даному дослідженні показана висока діагностична значимість ST2 при XCH, а також те, що комбіноване вимірювання концентрацій ST2 і NT-proBNP (мозковий натрійуретичний пептид) виявилось більш інформативним (на 14,9%) для визначення ризику, ніж ізольоване визначення зазначених маркерів. Ці дані підтверджує дослідження В.Д. Лорі зі співавт., метою якого було визначення взаємозв'язку між рівнем ST2 і структурно-функціональним станом міокарда [10]. У цій роботі було підтверджено, що

поєднання підвищених концентрацій ST2 і BNP мало велику прогностичну значимість порівняно з відповідним показником у разі збільшення активності лише одного маркера. Так, у пацієнтів, що мали одночасне збільшення концентрації ST2 і BNP, ризик смерті протягом року (11%) був відповідно в 2,6 і в 5,5 рази вище, ніж в осіб із підвищенням активності тільки одного з цих маркерів (5%) або з нормальними значеннями зазначених пептидів (2%).

У наступному дослідженні автори вивчили механізми, що лежать в основі риновірус(RV)-індукованого персистуючого запалення і прогресування емфіземи у мишей з фенотипом ХОЗЛ. Отримані результати показують, що через 14 днів після зараження RV, на додаток до стійкого збільшення експресії CCL3, CXCL-10 і IFN- γ , як спостерігалось раніше, рівні IL-33, ліганда для ST2рецепторів і матриксних металопротеїназ (MMP) 12 також підвищені у мишей з фенотипом ХОЗЛ, але не у нормальних мишей. Крім того, MMP12 в першу чергу експресується в макрофагах CD11b + / CD11c +. Нейтралізація ST2 знижувала експресію CXCL-10 і IFN- γ і послаблювала накопичення CD11b + / CD11c + макрофагів, нейтрофілів і CD8 + Т-клітин у мишей з ХОЗЛ. Нейтралізація IFN- γ або ST2 послаблювала експресію MMP12 і запобігала прогресуванню емфіземи у цих мишей. Ці результати показують, що RV може стимулювати експресію CXCL-10 і IFN- γ за допомогою активації ST2 / IL-33 сигнальної осі, яка, в свою чергу, сприяє накопиченню CD11b + / CD11c + макрофагів і CD8+Т-клітин. Крім того, індукований RV IFN- γ стимулює експресію MMP12, особливо в макрофагах CD11b + / CD11c +, які можуть руйнувати альвеолярні стінки, тим самим призводячи до прогресування емфіземи у цих мишей [11].

Біомаркери розчинна форма ST2 (sST2), галектин-3 і фактор росту і диференціації 15 (GDF-15) забезпечують отримання прогностичної інформації у пацієнтів із серцевою недостатністю. Автори наступного дослідження відібрали 15 пацієнтів в кожній з наступних клінічних категорій: СН без супутньої патології, пневмонія без супутньої патології, хронічне обструктивне захворювання легень

(ХОЗЛ) без супутньої патології, СН і супутня пневмонія, захворювання нирок без супутньої патології, сепсис [12]. В якості контрольної групи використовували 22 здорові людини. У кожного з 112 учасників дослідження вимірювали концентрації sST2 в плазмі (аналіз Presage), галектину-3 (аналіз Еб-ботт) і GDF-15 (аналіз Роша).

Порівняно з контролем середня концентрація sST2 була підвищена в 2,5 рази при СН, в 3,5 рази при пневмонії, в 5,0 разів при ХОЗЛ, в 5,8 разів при СН та пневмонії, в 70 разів при сепсисі ($p < 0,001$ для всіх). sST2 не суттєво був збільшений при захворюванні нирок. Оскільки підвищені концентрації sST2, галектину-3 і GDF-15 в плазмі не є специфічними для окремої групи захворювань, автори роблять висновок, що дані біомаркери не придатні для дифіагностичних цілей. Новим в даному дослідженні є те, що показники sST2, галектин-3 і GDF-15 в якості маркерів запальних захворювань є досить високочутливими, але не достатньо специфічними, що і повинно стимулювати подальші дослідження в цьому напрямку.

Висновки

1. Наявність у пацієнтів експериментальної групи коморбідної патології ГХ та ХОЗЛ призводить до найбільш суттєвої елевації маркера несприятливого прогнозу білка ST2 порівняно із групами пацієнтів без поєднання даних нозологій, що реалізується за рахунок зниження активності кардіозахисного сигнального каскаду та зменшення кардіопротективних механізмів.
2. У групі хворих на ХОЗЛ на тлі АГ із високим рівнем ST2 (більше 30 нг/мл) достовірно частіше верифікували такі негативні кардіоваскулярні предиктори, як наявність гіпертрофії лівого шлуночка ($\chi^2=7,61$ при $p=0,006$) та порушення симпатовагального балансу згідно показника LF/HF ($\chi^2=4,72$ при $p=0,03$), а також, що важливе, елевация ST2 достовірно асоціювалася не тільки екстрапульмональними прогностичними факторами, а й також із зниженням ОФВ₁ менше 50% ($\chi^2=5,45$ при $p=0,02$).

Перспективи подальших досліджень. Перспективним напрямком є подальше вивчення впливу диференційованої терапії на рівень експресії білку ST2 у зазначеної когорти хворих із паралельним вивченням ризику розвитку ускладнень.

References

1. Henneberger PK, Redlich CA, Callahan DB, Harber P, Lemièrre C, Martin J, et al. An official american thoracic society statement: work-exacerbated asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011; 184(3): 368-78. PMID: 21804122. DOI: 10.1164/rccm.812011ST
2. Arutyunov GP. Serdechno-sosudystye zabolevaniya u khronicheskaya obstruktyvnaya bolezn legkykh krymynalnye partnery [Cardiovascular diseases and chronic obstructive pulmonary disease criminal partners]. Consilium Medicum. 2011; ekstravypusk: 16-9. [Russian]
3. Jones PW, Harding G, Berry P, Wiklund I, Chen WH, Kline Leidy N. Development and first validation of the COPD Assessment Test. *Eur Respir J.* 2009; 34: 648-54. PMID: 19720809. DOI:10.1183/09031936.00102509

4. Kharchenko TA. Aktualnye problemy lecheniya bolnykh s khronicheskoy obstruktyvnoy boleznью legkykh [Actual problems in the treatment of patients with chronic obstructive pulmonary disease]. *Novosti meditsyny y farmatsyy*. 2012; 9(415). Available from: <http://www.mif-ua.com/archive/article/30128> [Russian]
5. Manzano-Fernandez S, Mueller T, Pascual-Figal D, Truong QA, Januzzi JL. Usefulness of soluble concentrations of interleukin family member ST2 as predictor of mortality in patients with acutely decompensated heart failure relative to left ventricular ejection fraction. *Am J Cardiol*. 2011; 107(2): 259-67. PMID: 21211603. PMCID: PMC3218083. doi: 10.1016/j.amjcard.2010.09.011
6. Arend WP, Palmer G, Gabay C. IL-1, IL-18, and IL-33 families of cytokines. *Immunol Rev*. 2008 Jun; 223: 20-38. PMID: 18613828. doi: 10.1111/j.1600-065X.2008.00624.x
7. Kakkar R, Lee RT. The IL-33/ST2 pathway: therapeutic target and novel biomarker. *Nat Rev Drug Discov*. 2008 Oct; 7(10): 827-40. PMID: 18827826. PMCID: PMC4277436. doi: 10.1038/nrd2660
8. Liew FY, Pitman NI, McInnes IB. Disease-associated functions of IL-33: the new kid in the IL-1 family. *Nat Rev Immunol*. 2010 Feb; 10(2): 103-10. PMID: 20081870. doi: 10.1038/nri2692
9. Ky B, French B, McCloskey K, Rame JE, McIntosh E, Shahi P, et al. High-sensitivity ST2 for prediction of adverse outcomes in chronic heart failure. *Circ Heart Fail*. 2011 Mar; 4(2): 180-7. PMID: 21178018. PMCID: PMC3163169. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.110.958223
10. Daniels LB, Clopton P, Iqbal N, Tran K, Maisel AS. Association of ST2 levels with cardiac structure and function and mortality in outpatients. *Am Heart J*. 2010 Oct; 160(4): 721-8. PMID: 20934567. doi: 10.1016/j.ahj.2010.06.033
11. Gimenes JA Jr, Srivastava V, ReddyVari H, Kotnala S, Mishra R, Farazuddin M, Li W, Sajjan US. Rhinovirus-induces progression of lung disease in a mouse model of COPD via IL33/ST2 signaling axis. *Clin Sci (Lond)*. 2019 Apr 29; 133(8): 983-96. PMID: 30952808. doi: 10.1042/CS20181088
12. Mueller T, Leitner I, Egger M, Haltmayer M, Dieplinger B. Association of the biomarkers soluble ST2, galectin-3 and growth-differentiation factor-15 with heart failure and other non-cardiac diseases. *Clin Chim Acta*. 2015 May 20; 445: 155-60. PMID: 25850080. doi: 10.1016/j.cca.2015.03.033

УДК 616.12-008.331.1: 616.24-007.63

ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ БИОМАРКЕРОВ ST2 У БОЛЬНЫХ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ НА ФОНЕ ХРОНИЧЕСКОГО ОБСТРУКТИВНОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ ЛЕГКИХ

Тяглая О. С.

Резюме. Научные исследования отечественных и зарубежных ученых, а также многолетний клинический опыт свидетельствуют о том, что у пациентов с хроническим обструктивным заболеванием легких достаточно часто наблюдается сочетание с артериальной гипертензией.

Целью данного исследования была оценка экспрессии белка ST2 у больных с артериальной гипертензией на фоне хронического обструктивного заболевания легких.

Было обследовано 23 больных с диагнозом гипертоническая болезнь II стадии и хроническим обструктивным заболеванием легких II стадии без клинически значимой сопутствующей патологии, гендерный состав: 22 мужчины и 1 женщина, статус курения можно сравнить с больными хроническим обструктивным заболеванием легких; 18 больных гипертонической болезнью, II стадии заболевания с уровнем артериальной гипертензией I-III степени, различного кардиоваскулярного риска, без адекватной систематической антигипертензивной терапии; а также 18 пациентов с хроническим обструктивным заболеванием легких II стадии.

Полученные данные свидетельствуют о том, что наименьший уровень экспрессии белка ST2 обнаружен у пациентов с артериальной гипертензией без сопутствующей патологии – $21,05 \pm 2,12$ нг/мл, что на 11,78% ниже, чем у пациентов с хроническим обструктивным заболеванием легких без сопутствующей патологии ($23,53 \pm 1,8$ нг/мл). Наибольшие значения белка ST2 демонстрировали пациенты группы коморбидной нозологии с хроническим обструктивным заболеванием легких на фоне артериальной гипертензии – $33,01 \pm 6,25$ нг/мл, что на 56,82% больше по сравнению с пациентами с артериальной гипертензией, и на 40,29% больше, чем аналогичный маркер у пациентов с монопатологией в виде хроническим обструктивным заболеванием легких.

Наличие у пациентов экспериментальной группы коморбидной патологии гипертонической болезни и хроническим обструктивным заболеванием легких приводит к наиболее существенному подъему уровня маркера неблагоприятного прогноза белка ST2 по сравнению с группами пациентов без сочетания данных нозологий.

Ключевые слова: прогноз, артериальная гипертензия, хроническое обструктивное заболевание легких, растворимая форма пептида ST2.

UDC 616.12-008.331.1: 616.24-007.63

Prognostic Value of ST2 Biomarkers in Hypertonic Disease Patients on the Background of the Chronic Obstructive Pulmonary Disease

Tyaglaya O. S.

Abstract. Scientific research conducted by domestic and foreign scientists and many years of clinical experience proves that patients usually have chronic obstructive pulmonary disease in combination with arterial hypertension. Soluble form of ST2 protein in these patients is involved in certain inflammatory diseases and serves a marker, which determines the prognosis in patients with heart and lung deficiency and predicts the patient's death during the year.

The purpose of this study was to evaluate the expression of ST2 protein in patients with arterial hypertension on the background of chronic obstructive pulmonary disease.

Material and methods. 23 patients were diagnosed with arterial hypertension stage II and chronic obstructive pulmonary disease stage II without clinically significant concomitant disease, with an average age of 51.72 ± 1.22 years (49.33-54.09) (gender composition: 22 males and 1 female), the smoking status was comparable to chronic obstructive pulmonary disease patients, 18 patients with arterial hypertension of both sexes aged from 33 to 67 (mean age 50.74 ± 1.49 years (47.81-53.76), male / female ratio 17 / 83%), stage II of the arterial hypertension with the level of I-III degree of hypertension, different cardiovascular risk, without adequate systematic antihypertensive therapy and 18 patients with chronic obstructive pulmonary disease stage II, mean age 50.32 ± 0.99 (48.22-52.16) (gender composition: 14 males and 4 females), duration of the disease was 7.52 ± 1.14 years. 80% of active smokers, the index of bacon-years was 17.23 ± 2.69 years, the harmful professional factors (industrial) indicated 23.53%. Participants expressed their willingness to be included in medical research.

Results and discussion. The obtained data indicate that the lowest level of ST2 protein expression was detected in patients with hypertension without concomitant pathology – 21.05 ± 2.12 ng/mL, which is by 11.78% lower than in patients with chronic obstructive pulmonary disease without concomitant pathology (23.53 ± 1.8 ng/mL). The highest ST2 protein expression was demonstrated in patients with comorbid pathology group with chronic obstructive pulmonary disease on the background of arterial hypertension – 33.01 ± 6.25 ng/mL, which is by 56.82% higher compared with patients with arterial hypertension, and by 40.29% higher than analogous marker in patients with monopathology in the form of chronic obstructive pulmonary disease.

In the group of chronic obstructive pulmonary disease patients with a high level of ST2 (more than 30 ng / ml), significantly more negatively controlled negative cardiovascular predictors, such as the presence of left ventricular hypertrophy ($\chi^2 = 7.61$ at $p = 0.006$) and sympathetic balance disturbances according to the LF / HF index ($\chi^2 = 4.72$ at $p = 0.03$) and ST2 elevation was reliably associated not only with extrapulmonary prognostic factors, but also with a decrease in FEV1 of less than 50% ($\chi^2 = 5.45$ at $p = 0.02$).

Conclusion. Patients of the experimental group with comorbid pathology arterial hypertension and chronic obstructive pulmonary disease had the most significant increasing level of ST2 protein as unfavorable prognosis marker compared to the groups of patients without combination of this pathology.

Keywords: prognosis, arterial hypertension, chronic obstructive pulmonary disease, soluble form of ST2 protein.

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

Стаття надійшла 06.04.2019 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs04.04.152

УДК 616.12-008.331.1:616.124.2-007.61

Фуштей І. М., Байдужа О. М., Сідь Є. В., Соловійов О. В.

ОСОБЛИВОСТІ ПОКАЗНИКІВ РЕМОДЕЛЮВАННЯ ЛІВОГО ШЛУНОЧКА У ХВОРИХ НА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ

ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України», Україна

bayadera.zp@gmail.com

Гіпертонічна хвороба займає на сьогоднішній день провідну позицію щодо захворюваності та розповсюдженості серед всіх серцево-судинних захворювань. Захворюваність на гіпертонічну хворобу у всьому світі носить характер пандемії.

Мета дослідження – визначити особливості показників ремоделювання лівого шлуночка у хворих на гіпертонічну хворобу II стадії.

З метою реалізації дослідження було проведено комплексне обстеження 224 хворих на гіпертонічну хворобу, з них 126 мали II стадію та 98 I стадію захворювання. Верифікацію гіпертонічної хвороби проводили згідно наказу Міністерства охорони здоров'я України. Також були обстежені 35 практично здорові особи. Всі пацієнти були порівняні за віком і соціальним статусом. Ехокардіографію проводили усім пацієнтам на апараті «My Lab Seven» (Esaote, Італія) в М та В-режимах за стандартною методикою з частотою локації 1-5 МГц за загальноприйнятими методиками European Association of Cardiovascular Imaging, The American Society of Echocardiography.

Показник індекс маси міокарда між групами пацієнтів з гіпертонічною хворобою I стадії та практично здорових осіб, не мав достовірної відмінності ($p > 0,05$). Тоді, як порівнюючи медіану зі значенням даного показника у групі здорових осіб - 93,36 [88,43-105,44] г/м² високо достовірно на 27,3 % був вище в групі хворих на гіпертонічну хворобу II стадії, ($p < 0,05$). Аналогічною була зміна відносної товщини стінки лівого шлуночку.

Визначення індекс маси міокарда і відносної товщини стінки лівого шлуночку дало можливість розрізнити типи геометрії лівого шлуночку у хворих на гіпертонічну хворобу II. Було визначено, що у групі хворих на гіпертонічну хворобу II стадії, переважала ексцентрична та концентрична гіпертрофія лівого шлуночку 49,2 % та 25,4 % відповідно.

Вивчаючи показники ремоделювання лівого шлуночку були виявлені певні зміни між групами хворих, які торкаються індексу маси міокарда, та проявлялися достовірним його збільшенням при гіпертонічній хворобі II стадії. Ремоделювання лівого шлуночку у пацієнтів з гіпертонічною хворобою

II стадії відзначалось більшою часткою хворих з ексцентричною гіпертрофією лівого шлуночку.

Ключові слова: гіпертонічна хвороба, індекс маси міокарда, ехокардіографія, типи ремоделювання лівого шлуночка.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота виконана в рамках науково-дослідної роботи кафедри терапії, клінічної фармакології та ендокринології ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України» на тему: «Перебіг артеріальної гіпертензії в поєднанні з запальними хворобами легень і суглобів як прояви коморбідності традиційних і додаткових факторів кардіоваскулярних подій, механізми розвитку та лікування» (№ державної реєстрації 0115U000658). У рамках зазначеної теми авторами виконано вивчення показників ремоделювання лівого шлуночка у пацієнтів з гіпертонічною хворобою.

Вступ. Гіпертонічна хвороба (ГХ) займає на сьогоднішній день провідну позицію щодо захворюваності та розповсюдженості серед всіх серцево-судинних захворювань (ССЗ). Вона є одним з основних факторів ризику (ФР), що визначає прогноз захворюваності і смертності населення України від ССЗ. Захворюваність на ГХ у всьому світі носить характер пандемії. За результатами досліджень в Україні поширеність на артеріальну гіпертензію (АГ) становить близько 30 % у загальній популяції і збільшується з віком [1], [2].

Морфологічні зміни при АГ супроводжуються поступовою зміною маси і геометрії міокарда. Поняття «ремоделювання серцево-судинної системи» включає в себе весь спектр змін, таких як розміри, форми, і функціональні властивості міокарда та судин під впливом артеріальної гіпертензії. Ремоделювання серця включає собою процес комплексного порушення його структури і функції і включає також зміну геометричної характеристики шлуночків, дилатацію його порожнин і збільшення маси міокарда [3], [4].

У процес серцевого ремоделювання залучаються всі види клітинних елементів, присутні в

міокарді: міоцити, судинний ендотелій, інтерстиціальні та імунні клітини. На ранніх стадіях патологічного гіпертрофії збільшується діаметр кардіоміоцитів, розміри їх ядер, число міофібрил і мітохондрій. На більш пізніх етапах гіпертрофії лівого шлуночка (ГЛШ) виявляють зміни форми кардіоміоцитів і клітинної організації. Остання фаза гіпертрофії характеризується втратою паралельного розташування саркомерів в кардіоміоцитах і скорочувальних елементів [5], [6].

Непропорційне зростання сполучнотканинних і міокардіальних структур призводить до порушення спочатку діастолічної, а потім і систолічної функції ЛШ. Міокардіальний фіброз викликає зменшення коронарного резерву, що у хворих АГ може спостерігатися і при відсутності ураження коронарних артерій. Порушення міокардіальної перфузії виникає в результаті підвищення коронарного судинного опору, структурних змін коронарних артерій, зниження кількості капілярів на грам м'язової тканини. Зменшення коронарного резерву на тлі ГЛШ збільшує чутливість серця до ішемії, при зростанні потреби міокарда в кисні або зниженні перфузійного тиску [7, 8].

Актуальність розробки моделі раннього виявлення змін у пацієнтів з гіпертонічною хворобою підштовхує науковців до пошуку одержання інформації про формування ремоделювання серцево-судинної системи. Визначення особливостей показників ремоделювання лівого шлуночка у хворих з гіпертонічною хворобою стало метою даного дослідження.

Мета дослідження: визначити особливості показників ремоделювання лівого шлуночка у хворих на гіпертонічну хворобу II стадії.

Матеріал та методи дослідження. З метою реалізації дослідження було проведено комплексне обстеження 224 хворих на ГХ, з них 126 з ГХ II стадії 1-3 ступенем АГ та 98 ГХ I стадії 1-3 ступенем АГ, які проходили лікування в КУ «Запорізька міська клінічна лікарня № 10» Запорізької міської ради. Практично здорових осіб обстежували в амбулаторних умовах. 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. Для участі у дослідженні пацієнти повинні були підписати форму «Добровільної інформованої згоди пацієнта на участь у дослідженні».

Критерії включення в дослідження: пацієнти обох статей віком від 40 до 60 років; наявність у

хворого верифікованої ГХ з відомою тривалістю захворювання не менше 1 року; інформативна письмова згода пацієнта на участь у дослідженні.

Критерії виключення з дослідження: пацієнти високого і дуже високого серцево-судинного ризику; ГХ III стадії; наявність у хворого клінічно значущої супутньої патології, в першу чергу серцево-судинної (серцева недостатність більше II А стадії та II ФК (NYHA), порушення серцевого ритму, цукровий діабет, вторинна АГ); підвищена чутливість до призначених препаратів та їх компонентів; жінок репродуктивного віку – позитивний результат тесту на вагітність, лактація, а також використання протизаплідних засобів упродовж дослідження; гострі порушення мозкового кровообігу; онкологічні захворювання; наявність протипоказань щодо призначення пролонгованих антагоністів кальцію; патологічний клімакс у жінок; відмова хворого від участі в дослідженні.

Верифікацію гіпертонічної хвороби проводили згідно наказу Міністерства охорони здоров'я України. Наявність артеріальної гіпертензії визначалася шляхом повторного виявлення підвищення АТ вище 140/90 мм рт. ст. і підтверджували офісним АТ. Рівень офісного АТ оцінювали за середнім АТ, отриманим у результаті 3-х вимірювань, виконаних з 2-хвилинними інтервалами у положенні хворого сидячи після 15 хвилин від починку непрямим аускультативним методом М.С. Короткова [9].

Розподіл хворих на групи. Розподіл пацієнтів на групи проводили після визначення відповідності критеріям включення/виключення дослідження, після загальної клінічної і інструментальної обстеження і отримання даних лабораторних методів дослідження у залежності від стадії ГХ:

- у першу (основну) групу увійшли 126 пацієнтів з ГХ II стадії, медіана віку склала 52,0 [47,0-57,0] років;
- у другу групу були включені 98 пацієнтів з ГХ I стадії, медіана віку була 52,0 [47,0-56,0] років;
- групу практично здорових осіб склав 31 волонтер медіана віку 50,0 [43,0-56,0] років.

Ехокардіографія. усім пацієнтам проводили на апараті „My Lab Seven” (Esaote, Італія) в М та В-режимах за стандартною методикою з частотою локації 1-5 МГц за загальноприйнятими методиками EACVI (European Association of Cardiovascular Imaging), ASE (The American Society of Echocardiography) [10]. Визначали такі параметри: передньозадній розмір лівого передсердя (ЛП, см); кінцево-сistolічний розмір ЛШ (КСР, см); кінцево-діастолічний розмір ЛШ (КДР, см); товщину міжшлуночкової перегородки в діастолу (ТМШП, см); обчислювали КСО ЛШ і КДО ЛШ методом Сімсона.

Аналізували ІММЛШ окремо для жінок і чоловіків, використовуючи гендерні норми, які представлені у клінічних рекомендаціях Європейського товариства кардіологів (2013). Виділяли наступні варіанти геометрії ЛШ: нормальна геометрія ЛШ ($ІММЛШ \leq 115(95) \text{ г/м}^2$ та $ВТСЛШ < 0,42$); ексцентрична гіпертрофія ЛШ ($ІММЛШ \geq 115(95) \text{ г/м}^2$ і $ВТСЛШ < 0,42$); концентрична гіпертрофія ЛШ ($ІММЛШ \geq 115(95) \text{ г/м}^2$ і $ВТСЛШ \geq 0,42$); концентричне ремоделювання ЛШ ($ІММЛШ \leq 115(95) \text{ г/м}^2$ і $ВТСЛШ \geq 0,42$).

Статистична обробка отриманих результатів. Статистичну обробку отриманих здійснювалася на персональній електронній обчислювальній машині з використанням пакету прикладних програм PSPP (version 0.10.2, GNU Project, 1998-2016). Проводили аналіз розподілу по кожному вивченому критерію. Отримані дані представлені у вигляді медіани і міжквартильного діапазону Ме [Q25 - Q75]. При перевірці статистичних гіпотез нульову гіпотезу відкидали при рівні статистичної значущості (p) нижче 0,05.

Результати дослідження. Основні демографічні дані, індекс маси тіла (ІМТ), значення частоти серцевих скорочень, артеріального систолічного та діастолічного тиску оцінювали при скринінгу пацієнтів. Отримані дані представлені в **таблиці 1**.

Кількість хворих на ГХ ІІ стадії складало 126 людей, другу групу склали 98 пацієнтів з ГХ І стадії, а також було обстежено 31 практично здорова особа. Всі 255 обстежених особи були порівняні за віком і соціальним статусом. Медіана величини ІМТ в групі ГХ ІІ стадії була 27,04 [25,28-29,03] кг/м^2 , частоти серцевих скорочень - 74,00 [66,00-92,00] ударів на хвилину, систолічного артеріального тиску 170,00 [155,00-185,00] мм рт. ст. і діастолічного артеріального тиску 95,00 [90,00-100,00] мм рт. ст.

У групі хворих на ГХ І стадії медіана величини ІМТ складала 27,08 [24,93-29,38] кг/м^2 , ЧСС - 78,00 [64,00-92,00] ударів на хвилину, підвищення артеріального

тиску систолічного - 165,00 [155,00-185,00] мм рт. ст. і діастолічного - 95,00 [90,00-100,00] мм рт. ст. Група хворих на ГХ ІІ стадії була порівняна з групою хворих на ГХ І стадії за ІМТ, ЧСС, САТ, ДАТ, ($p > 0,05$). Медіана величини ІМТ у групі практично здорових осіб становила 24,2 [23,5-24,8] кг/м^2 .

Проводили оцінку показників ремоделювання лівого шлуночка. Отримані результати серед обстежених осіб представлені в **таблиці 2**.

Такий показник, як КДР ЛШ на мав достовірної розбіжності між групами обстежених осіб, ($p > 0,05$). У групі хворих на показник ТЗС ЛШ склав 1,08 [1,02-1,14] см і був достовірно більше на 17,4 % у порівнянні з групою здорових осіб, де цей показник склав 0,92 [0,89-0,98] см, ($p < 0,05$). Різниця

Таблиця 1 – Основні демографічні характеристики обстежених осіб (Ме [25-75], n = 255)

Показник, одиниця вимірювання	Хворі на ГХ ІІ стадії (n = 126)	Хворі на ГХ І стадії (n = 98)	Здорові особи (n = 31)	p-рівень
	1	2	3	
Вік, років	52,00 [47,00-57,00]	52,00 [47,00-56,00]	50,00 [43,00-56,00]	p = 0,26
ІМТ, кг/м^2	27,04 [25,28-29,03]	27,08 [24,93-29,38]	24,68 [24,39-24,86]	p ₁₋₂ = 0,25 p ₂₋₃ = 0,001 p ₁₋₃ = 0,001
ЧСС, уд. у хв.	74,00 [66,00-92,00]	78,00 [64,00-92,00]	70,00 [62,00-78,00]	p = 0,06
САТ, мм рт. ст.	170,00 [155,00-185,00]	165,00 [155,00-185,00]	120,00 [120,00-125,00]	p ₁₋₂ = 0,99 p ₂₋₃ = 0,001 p ₁₋₃ = 0,001
ДАТ, мм рт. ст.	95,00 [90,00-100,00]	95,00 [90,00-100,00]	75,00 [75,00-80,00]	p ₁₋₂ = 0,98 p ₂₋₃ = 0,001 p ₁₋₃ = 0,001

Таблиця 2 – Показники ремоделювання лівого шлуночка в обстежених осіб (Ме [25-75], n = 255)

Показник, одиниця вимірювання	Хворі на ГХ ІІ стадії (n = 126)	Хворі на ГХ І стадії (n = 98)	Здорові особи (n = 31)	p-рівень
	1	2	3	
КДР ЛШ, см	5,19 [4,97-5,43]	5,10 [4,90-5,41]	5,05 [4,80-5,38]	p = 0,13
ТЗС ЛШ, см	1,08 [1,02-1,14]	0,94 [0,92-1,01]	0,92 [0,89-0,98]	p ₁₋₂ = 0,001 p ₂₋₃ = 0,62 p ₁₋₃ = 0,001
ТМШП, см	1,08 [1,03-1,14]	0,95 [0,92-1,02]	0,94 [0,89-0,99]	p ₁₋₂ = 0,001 p ₂₋₃ = 0,59 p ₁₋₃ = 0,001
ІММЛШ, г/м^2	118,87 [108,60-132,43]	94,02 [92,41-109,15]	93,36 [88,43-105,44]	p ₁₋₂ = 0,001 p ₂₋₃ = 0,86 p ₁₋₃ = 0,001
ВТС ЛШ	0,41 [0,40-0,43]	0,38 [0,36-0,39]	0,37 [0,35-0,38]	p ₁₋₂ = 0,001 p ₂₋₃ = 0,61 p ₁₋₃ = 0,001

ці медіан цього показника між групою хворих ГХ I стадії та здорових осіб не було, ($p > 0,05$).

Аналогічним була зміна ТМШП у групах хворих ГХ II та I стадії, проти групи здорових осіб. Так, достовірно значення 1,08 [1,02-1,14] см було більше 0,94 [0,89-0,99] см, ($p < 0,05$) у практично здорових осіб. Медіана даного показника в групі хворих на ГХ II стадії 14,9 % перевищувала значення в групі практично здорових осіб, ($p < 0,05$).

Показник ІММ ЛШ між групами пацієнтів ГХ I стадії та практично здорових осіб, не мав достовірної відмінності ($p > 0,05$). Тоді, як порівнюючи медіану зі значенням даного показника у групі здорових осіб - 93,36 [88,43-105,44] г/м² високо достовірно на 27,3 % був вище в групі хворих на ГХ II стадії, ($p < 0,05$). Аналогічною була зміна ВТС ЛШ.

Визначення ІММ ЛШ і ВТС ЛШ дало можливість розрізнити типи геометрії ЛШ у хворих на ГХ II. Типи ремоделювання ЛШ у пацієнтів з ГХ II стадії були наступними: нормальна модель ЛШ була виявлена у 24 (19,1 %) осіб, ексцентрична гіпертрофія ЛШ - 62 (49,2 %), концентрична гіпертрофія ЛШ - 32 (25,4 %) і у 8 (6,3 %) було виявлене концентричне ремоделювання ЛШ. Було визначено, що у групі хворих ГХ II стадії, переважала ексцентрична та концентрична гіпертрофія ЛШ 49,2 % та 25,4 % відповідно.

Далі проводили розподіл на 3 підгрупи хворих з ГХ II стадії у залежності від ступеня підвищення АТ та аналізували показники ремоделювання лівого шлуночку. Отримані результати подані у **таблиці 3**.

Рівень КДР ЛШ на мав достовірної розбіжності між підгрупами за ступенем АГ, ($p > 0,05$). Найбільш високим значення ТЗС ЛШ було у підгрупі хворих з 3 ступенем АГ і склало 1,15 [1,11-1,18] см та достовірно перевищувало на 6,5 % рівень цього показника в підгрупі хворих з 2 ступенем АГ та на 12,8 % значення 1,02 [0,99-1,06] см у підгрупі хворих з 1 ступенем АГ, ($p < 0,05$). Аналогічною була зміна ТМШП, ІММЛШ та ВТС ЛШ.

Було визначено, що у підгрупах хворих переважала ексцентрична гіпертрофія ЛШ при АГ 1 ступеня 19 (46,3 %) осіб, 2 ступеня - 24 (55,8 %), 3 ступеня - 19 (45,2 %). Концентрична гіпертрофія ЛШ найбільш часто виявлялась у підгрупі 3 ступеня АГ - 7 (16,7 %) та не була виявлена у підгрупі 1 ступеня АГ.

Таблиця 3 – Показники ремоделювання лівого шлуночку у пацієнтів з ГХ II стадії з різним ступенем АГ (Ме [25-75], n = 126)

Показник, одиниця вимірювання	АГ 1 ступеня (n = 41)	АГ 2 ступеня (n = 43)	АГ 3 ступеня (n = 42)	p-рівень
	1	2	3	
КДР ЛШ, см	5,14 [4,92-5,33]	5,17 [5,06-5,39]	5,31 [4,95-5,58]	$p = 0,14$
ТЗС ЛШ, см	1,02 [0,99-1,06]	1,08 [1,04-1,11]	1,15 [1,11-1,18]	$p_{1-2} = 0,001$ $p_{2-3} = 0,001$ $p_{1-3} = 0,001$
ТМШП, см	1,03 [1,01-1,08]	1,08 [1,03-1,12]	1,15 [1,09-1,18]	$p_{1-2} = 0,001$ $p_{2-3} = 0,001$ $p_{1-3} = 0,001$
ІММЛШ, г/м ²	111,48 [105,86-118,88]	118,82 [109,50-127,32]	134,89 [121,17-142,55]	$p_{1-2} = 0,007$ $p_{2-3} = 0,001$ $p_{1-3} = 0,001$
ВТС ЛШ	0,40 [0,38-0,42]	0,42 [0,41-0,43]	0,44 [0,41-0,46]	$p_{1-2} = 0,02$ $p_{2-3} = 0,02$ $p_{1-3} = 0,001$

Обговорення отриманих результатів. Ремодювання серця включає собою процес комплексного порушення його структури і функції і включає також зміну геометричної характеристики шлуночків, дилатацію його порожнин і збільшення маси міокарда. Отримані нами результати збігаються з іншими дослідженнями, в яких вивчено ремоделювання лівого шлуночку у хворих на ГХ. Визначення типу геометрії ЛШ є важливим компонентом у стратифікації ризику серцево-судинних ускладнень. Так за результатами дослідження М. Bartnik et al. визначили, що ризик кардіо-васкулярних ускладнень у хворих з АГ залежить від ремоделювання ЛШ. Вони дійшли висновку, що найбільш несприятливою є концентрична ГЛШ, при якій ймовірність виникнення ускладнень за 10 років становить 30 % [12].

Проблема вивчення взаємозв'язку перебігу ГХ та змін структурно-функціонального стану міокарда зберігає свою актуальність і потребує подальшого наукового пошуку. Залишається до тепер нез'ясованим, як відбуваються зворотні зміни в міокарді на тлі лікування і якою повинна бути терапія для корекції не тільки АТ, але і спрямована на патогенетичні механізми прогресування захворювання.

Висновки

1. Вивчаючи показники ремоделювання лівого шлуночку були виявлені певні зміни між групами хворих, які торкаються ІММЛШ, та проявлялися достовірним його збільшенням при ГХ II стадії.
2. Ремодювання ЛШ у пацієнтів з гіпертонічною хворобою II стадії відзначалось більшою часткою хворих з ексцентричною гіпертрофією ЛШ.

Перспективи подальших досліджень. Оцінка ІММЛШ може бути корисною щодо визначення

перебігу ГХ, що потребує подальшого наукового пошуку. Необхідний подальший порівняльний аналіз показників, зокрема, пружноеластичних власти-

востей артеріальних судин та ендотеліальної функції у хворих на гіпертонічну хворобу з метою визначення їх щодо визначення перебігу ГХ.

References

1. Lashkul ZV. Osoblyvosti epidemiolohiyi arterialnoi hipertenziiyi ta yiyi uskladnen na rehionalnomu rivni z 1999 po 2013 roky [Features of epidemiology of hyperpiesis and their complications at regional level from 1999 to 2013]. *Suchasni medychni tekhnolohiyi*. 2014; 2: 134-41. [Ukrainian]
2. Yoon SS, Gu Q, Nwankwo T, Wright JD, Hong Y, Burt V. Trends in blood pressure among adults with hypertension: United States, 2003 to 2012. *Hypertension*. 2015; 65(1): 54-61. PMID: 25399687. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.04012
3. Gorshunova NK, Medvedev NV. Organy-mysheny y assotsyrovannyye klynicheskyye sostoyaniya pry arterialnoy gypertonyi [Organs-targets and associated clinical states at arterial high blood pressure]. *Spravochnyyk feldshera y akusherky*. 2016; 7: 37-44. [Russian]
4. González A, Ravassa S, López B, Moreno MU, Beaumont J, San José G, et al. Myocardial Remodeling in Hypertension: Toward a New View of Hypertensive Heart Disease. *Hypertension*. 2018; 72(3): 549-58. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11125
5. Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, Boutouyrie P, Giannattasio C, Hayoz D, et al. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J*. 2006; 27(21): 2588-605. PMID: 17000623. DOI: 10.1093/eurheartj/ehl254
6. Papaioannou TG, Protogerou A, Papamichael C, Mathioulakis D, Tsangaris S, Karatzis E, et al. Experimental and clinical study of the combined effect of arterial stiffness and heart rate on pulse pressure; differences between central and peripheral arteries. *Exp Pharmacol Physiol*. 2005; 32(3): 210-7. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1681.2005.04174.x>
7. Golemati S, Stoitsis JS, Gastounioti A, Dimopoulos AC, Koropoulis V, Nikita KS. Comparison of block matching and differential methods for motion analysis of the carotid artery wall from ultrasound images. *Transactions on Information Technology in Biomedicine*. 2012; 16(5): 852-8. PMID: 22491098. DOI: 10.1109/TITB.2012.2193411
8. Kaess BM, Rong J, Larson MG, Hamburg NM, Vita JA, Cheng S, et al. Relations of central hemodynamics and aortic stiffness with left ventricular structure and function: the Framingham Heart Study. *Journal of the American Heart Association*. 2016; 5(3): e002693. PMID: 27016574. PMCID: PMC4943246. DOI: 10.1161/JAHA.115.002693
9. *Arterialna hipertenzija. Onovlena ta adaptovana klinichna nastanova, zasnovana na dokazakh* [Hypertension. Renewed and the adapted clinical discipling based on proofs]. Asotsiatsiya kardiologiv Ukrainy. K; 2012. 139 p. [Ukrainian]
10. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afzalpoor J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2015; 28(1): 1-39. PMID: 25559473. DOI: 10.1016/j.echo.2014.10.003
11. Konrady AO, Rudomanov OG, Zakharov DV. Varyanty remodelirovaniya serdtsa pry gypertonycheskoy boleznny-rasprostranennost y determinanty [Hypertensive heart remodeling options - prevalence and determinants]. *Terapevtycheskyy arkhiv*. 2005; 9(77): 8-16. [Russian]
12. Bartnik M, Rydén L, Ferrari R, Malmberg K, Pyörälä K, Simoons M, et al. The prevalence of abnormal glucose regulation in patients with coronary artery disease across Europe: The Euro Heart Survey on diabetes and the heart. *European heart journal*. 2004; 25(21): 1880-90. PMID: 15522466. DOI: 10.1016/j.ehj.2004.07.027

УДК 616.12-008.331.1:616.124.2-007.61

ОСОБЕННОСТИ ПОКАЗАТЕЛЕЙ РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА У БОЛЬНЫХ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ

Фуштей И. М., Байдукая Е. Н., Сидь Е. В., Соловьёв А. В.

Резюме. Гипертоническая болезнь занимает на сегодняшний день лидирующую позицию по заболеваемости и распространенности среди всех сердечно-сосудистых заболеваний. Заболеваемость гипертонической болезнью во всем мире носит характер пандемии.

Цель исследования – определить особенности показателей ремоделирования левого желудочка у больных гипертонической болезнью II стадии.

Материалы и методы. С целью реализации исследования было проведено комплексное обследование 224 больных гипертонической болезнью, из них 126 имели II стадию и 98 I стадию заболевания. Верификацию гипертонической болезни проводили согласно приказу Министерства здравоохранения Украины. Также были обследованы 35 практически здоровые лица. Все пациенты были сравнимы по возрасту и социальному статусу. Эхокардиографию проводили всем пациентам на аппарате "My Lab Seven" (Esaote, Италия) в м и в-режимах по стандартной методике с частотой локализации 1-5 МГц по

общепринятым методикам European Association of Cardiovascular Imaging, The American Society of Echocardiography.

Результаты и обсуждение. Показатель индекс массы миокарда между группами пациентов с гипертонической болезнью II стадии и практически здоровых лиц, не имел достоверного отличия ($p > 0,05$). Тогда, как сравнивая медиану со значением данного показателя в группе здоровых лиц - 93,36 [88,43-105,44] г/м² высоко достоверно на 27,3 % был выше в группе больных гипертонической болезнью II стадии, ($p < 0,05$). Аналогичным было изменение относительной толщины стенки левого желудочка.

Определение индекс массы миокарда и относительной толщины стенки левого желудочка дало возможность различить типы геометрии левого желудочка у больных гипертонической болезнью II. Было определено, что в группе больных га гипертонической болезнью II стадии, преобладала эксцентрическая и концентрическая гипертрофия левого желудочка 49,2 % и 25,4 % соответственно..

Выводы. При изучении показателей ремоделирования левого желудочка были выявлены определенные изменения между группами больных, которые касаются индекса массы миокарда, и проявлялись достоверным его увеличением при гипертонической болезни II стадии. Ремоделирование левого желудочка у пациентов с гипертонической болезнью II стадии отмечалось большей долей больных с эксцентричной гипертрофией левого желудочка.

Ключевые слова: гипертоническая болезнь, индекс массы миокарда, эхокардиография, типы ремоделирования левого желудочка.

UDC 616.12-008.331.1:616.124.2-007.61

Distinctive Parameters of Left Ventricle Remodeling among Hypertensive Patients

Fushtei I. M., Bayduzha O. M., Sid' E.V., Soloviov O. V.

Abstract. Hypertension currently occupies the leading position in morbidity and prevalence among all the cardiovascular diseases. The incidence of hypertension worldwide is a pandemic.

The purpose of the study was to determine the characteristics of left ventricular remodeling in patients with hypertension of the second stage.

Material and methods. In order to carry out the study, we carried out a comprehensive examination of 224 patients with hypertension, 126 of them had the second stage and 98 of them had the first stage of the disease. Verification of hypertension was carried out according to the order of the Ministry of Health of Ukraine. 35 almost healthy individuals were also examined. All the patients were comparable in age and social status. Echocardiography was performed in all the patients on the device "My Lab Seven" (Esaote, Italy) in m and b-modes according to the standard technique with the frequency of location equas to 1-5 MHz according to the generally accepted methods of the European Association of Cardiovascular Imaging, the American Society of Echocardiography.

Results and discussion. The indicator of myocardial mass index between groups of patients with hypertension and stage and apparently healthy individuals had no significant difference ($p > 0.05$). While comparing the median with the value of this indicator in the group of healthy individuals equaled to 93.36 [88.43-105.44] g/m² was highly significantly higher by 27.3 % in the group of patients with hypertension of the second stage ($p < 0.05$). The change in the relative wall thickness of the left ventricle was similar.

Determination of myocardial mass index and relative wall thickness of the left ventricle made it possible to distinguish the types of left ventricular geometry in patients with hypertension of the second stage. It was determined that in the group of patients with hypertension of the second stage, eccentric and concentric left ventricular hypertrophy prevailed 49.2 % and 25.4 %, respectively.

Conclusions. While studying the left ventricular remodeling parameters, certain changes were revealed between the groups of patients, which relate to the myocardial mass index, and were manifested by its significant increase in hypertensive disease of the second stage. Left ventricular remodeling in patients with the second stage of hypertension was observed in a larger proportion of patients with eccentric left ventricular hypertrophy.

Keywords: hypertension, myocardial mass index, echocardiography, types of left ventricular remodeling.

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

Стаття надійшла 17.03.2019 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

ПРОГНОСТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ НЕДИФЕРЕНЦІЙОВАНОЇ ДИСПЛАЗІЇ СПОЛУЧНОЇ ТКАНИНИ У РОЗВИТКУ КОМОРБІДНОЇ ПАТОЛОГІЇ

Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, Україна

sunny.sherstiuk@gmail.com

Коморбідна патологія суттєво впливає на якість життя хворих, та обумовлює додаткові труднощі під час надання медичної допомоги. Особливе значення в структурі цієї патології мають серцево-судинні захворювання. Одним з найбільш поширених серцево-судинних захворювань є артеріальна гіпертензія. Досить часто спостерігається сполучення артеріальної гіпертензії з цукровим діабетом, що збільшує ризик важких серцево-судинних ускладнень, при цьому вважається, що поширеність артеріальної гіпертензії серед хворих на цукровий діабет перевищує 60%. Крім цього, досить частою патологією, що сполучається з іншими, є дисплазія сполучної тканини. Недиференційовані форми дисплазії сполучної тканини досить широко розповсюджені в загальній популяції та є частою складовою коморбідної патології. Сполучення дисплазії сполучної тканини, у тому числі у вигляді її диспластичних фенотипів також впливає на перебіг артеріальної гіпертензії та цукрового діабету та може причиною їх прогресування та розвитку ускладнень.

Тому метою даного дослідження було вивчення можливості застосування клінічних проявів недиференційованої дисплазії сполучної тканини у якості прогнозування розвитку артеріальної гіпертензії у хворих на цукровий діабет 2 типу. Обстежено 90 пацієнтів віком від 35 до 45 років, з діагнозом цукровий діабет 2 типу, тривалістю не більш 10 років. В результаті аналізу загально-клінічних даних, особливостей перебігу цукрового діабету 2 типу та супутньої патології встановлено, що у хворих з наявністю ознак недиференційованої дисплазії сполучної тканини спостерігається менший вік, навіть у межах вікової групи 35-45 років, менша вага, з тенденцією до зменшення індексу маси тіла та зменшенням кількості хворих з ожирінням, у хворих з ознаками недиференційованої дисплазії сполучної тканини спостерігається більш важкий перебіг цукрового діабету з тенденцією до збільшення рівня HbA1c, більш частим розвитком діабетичної нефропатії з мікроальбумінурією та зі зниженням швидкості клубочкової фільтрації, а також з тен-

денцією до збільшення частоти діабетичної нейропатії та ретинопатії та частота артеріальна гіпертензія. При цьому, розвиток артеріальної гіпертензії у хворих на цукровий діабет 2 типу у сполученні з недиференційованою дисплазією сполучної тканини відбувається раніше, та майже не залежить від тривалості діабету. Більш виразна артеріальна гіпертензія спостерігається у хворих при наявності вісцеральних та скелетних ознак недиференційованої дисплазії сполучної тканини. Це є свідченням ролі недиференційованої форми дисплазії сполучної тканини у патогенезі артеріальної гіпертензії у хворих на цукровий діабет 2 типу.

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, цукровий діабет 2 типу, недиференційована дисплазія сполучної тканини.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертація є фрагментом науково-дослідницьких робіт кафедри загальної практики - сімейної медицини Харківського національного університету ім. В. Н. Каразіна МОН України «Вивчення клініко-патогенетичних механізмів розвитку недиференційованої дисплазії сполучної тканини у ремоделюванні еластично-м'язових тканинних структур організму людини» (№ державної реєстрації 0112U001027), та «Ремоделювання еластично-тканинних структур при ранній діагностиці уражень серця при недиференційованій дисплазії сполучної тканини у молодих осіб з дисметаболічними зрушеннями» (№ державної реєстрації 0116U002834).

Вступ. Коморбідна патологія суттєво впливає на якість життя хворих, та обумовлює додаткові труднощі під час надання медичної допомоги, як з точки зору діагностики, так й з точки зору ефективності лікування [7, 9, 10]. Особливе значення в структурі цієї патології мають серцево-судинні захворювання (ССЗ). Наявність коморбідної патології у хворих на ССЗ призводить до поліпрагмазії та значно збільшує фармакологічне навантаження на хворого [5, 6].

В останні роки все більшу увагу привертають розлади метаболізму сполучної тканини, які грають роль у патогенезі багатьох захворювань. Особливе значення її розладів мають при наявності дисплазії сполучної тканини (ДСТ). Відомі генетично детерміновані диференційовані варіанти ДСТ – синдром Елерса-Данлоса, Марфана, Стіклера та ін., і варіанти ДСТ з клінічними проявами, які не укладаються в клінічну картину спадкової патології – недиференційована ДСТ (НДСТ). Недиференційовані форми ДСТ (НДСТ) досить широко розповсюджені в загальній популяції та є частою складовою коморбідної патології [2, 3]. На цей час до клінічних варіантів НДСТ відносять чисельні захворювання з наявністю неврологічних, скелетних, серцевих, судинних, вісцеральних, зорових та інших проявів [2, 3].

За результатами окремих дослідників НДСТ обтяжує клінічний перебіг багатьох захворювань, у тому числі цукрового діабету (ЦД) та артеріальної гіпертензії (АГ), що пов'язують з посиленням фібротичних процесів та пригніченням ангиогенезу на тлі порушень метаболізму сполучної тканини [8]. Зокрема, встановлено, що діабетична нейропатія та нефропатія у дітей та підлітків з ЦД 1 типу виникають раніше та перебігають більш важко при наявності ознак дисплазії сполучної тканини [1].

Враховуючи значення сполучної тканини у забезпеченні нормальної структури всіх органів та тканин, та в процесах ремоделювання тканин в умовах патології, цілком обґрунтованим є вивчення ролі НДСТ у розвитку коморбідної патології, а саме АГ та ЦД 2 типу.

Мета дослідження – вивчення можливості застосування клінічних проявів недиференційованої дисплазії сполучної тканини у якості прогнозування розвитку артеріальної гіпертензії у хворих на цукровий діабет 2 типу.

Матеріал та методи дослідження. Дослідження виконано на базі ендокринологічного відділення Харківської обласної клінічної лікарні. У дослідження увійшли 90 пацієнтів віком від 35 до 45 років, що знаходилися на лікуванні в період 2016-2018 рр. з діагнозом ЦД 2 типу, тривалістю не більш 10 років.

Всім хворим виконано комплексне загальноклінічне, лабораторне та інструментальне обстеження згідно з Наказом МОЗ України №1118 від 21.12.2012 р «Уніфікований клінічний протокол первинної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги. Цукровий діабет 2 типу». Діагностику АГ здійснювали згідно з Наказом МОЗ України №384 від 24.05.2012 року «Артеріальна гіпертензія. Оновлена та адаптована клінічна настанова, заснована на доказах». Діагностику НДСТ здійснювали шляхом комплексного обстеження та оцінки

наявності внутрішніх (вісцеральних) та зовнішніх (скелетних, шкірних, суглобових) ознак згідно Т. І. Кадуріної (2009) [Кадуріна Т. І. 2009].

Дослідження проведене відповідно до основних біоетичних норм Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення науково-медичних досліджень із поправками (2000, з поправками 2008), Універсальної декларації з біоетики та прав людини (1997), Конвенції Ради Європи з прав людини та біомедицини (1997). Письмова інформована згода була отримана у кожного учасника дослідження і вжиті всі заходи для забезпечення анонімності пацієнтів.

Статистичний аналіз. Отримані результати оброблялися за допомогою пакета статистичних програм PSSP (відкрита програма, що не потребує ліцензії). Кількісні дані наведено у вигляді та $M \pm SD$ (середнє та стандартне відхилення середнього) нормальному розподілу даних або у вигляді $Me [Q_{25} - Q_{75}]$ (медіана – 25-й та 75-й квартиль) при ненормальному розподілу даних. Нормальність розподілу визначали за критерієм Колмагорова-Смирнова з поправкою Лільєфорса. Кількісні показники з нормальним розподілом порівнювали за допомогою t-критерію Стьюдента, з ненормальним розподілом – за критерієм Мана-Уїтні. Частоту якісних показників виконували за допомогою критерію χ^2 . Кореляційний аналіз виконано за критерієм Пірсона.

Результати дослідження та їх обговорення.

Серед пацієнтів, що увійшли у дослідження, фенотипічні ознаки (вісцеральні та/або скелетні) ознаки НДСТ мали 48 пацієнтів (I група) та у 42 пацієнтів ознак НДСТ не було (II група).

У дослідження увійшли хворі від 35 до 45 років, однак середній вік хворих I групи був достовірно меншим, ніж в II групі: $(36,8 \pm 3,2)$ р. та $(38,8 \pm 2,8)$ р. відповідно ($p=0,003$ за t-критерієм) (табл. 1).

В обох групах переважали жінки з недостовірним відносним збільшенням їх питомої в I групі – 31 (64,6%) жінка, у порівнянні з II групою – 24 (57,1%) жінки ($\chi^2=0,522$, $p=0,470$). При цьому, серед 17 пацієнтів I групи з наявністю вісцеральних та скелетних проявів НДСТ питома вага жінок ще більш зростала – до 13 (76,5%), але не достовірно у порівнянні з II групою та з іншими пацієнтами I групи ($p>0,05$ за критерієм χ^2).

Середній зріст хворих I групи був незначно, але достовірно більшим ніж у хворих II групи – $(174,6 \pm 11,1)$ см та $(170,2 \pm 9,5)$ см відповідно ($p=0,045$ за t-критерієм). Вага, навпаки, у пацієнтів I групи була достовірно меншою: $(24,7 \pm 3,7)$ кг та $(26,0 \pm 5,8)$ кг відповідно ($p=0,020$ за t-критерієм).

Це вплинуло на величину середню величину індексу маси тіла (ІМТ) в аналізуємих групах:

Таблиця 1 – Демографічні та антропометричні показники хворих на ЦД 2 типу залежно від наявності НДСТ

Показник	I група (n=48)	II група (n=42)	p
Вік, роки	36,8±3,2	38,8±2,8	0,003 ¹
Стать: жінки чоловіки	31 (64,6%) 17 (35,4%)	24 (57,1%) 18 (42,9%)	0,522 ²
Зріст, см	174,6±11,1	170,2±9,5	0,045 ¹
Вага, кг	71,6±11,7	79,0±17,7	0,020
ІМТ, кг/м ²	24,7±3,7	26,0±5,8	0,213 ¹
ІМТ: до 25 кг/м ² 25–30 кг/м ² 30–35 кг/м ² >35 кг/м ²	29 (60,4%) 16 (33,3%) 2 (4,2%) 1 (2,1%)	24 (57,1%) 8 (33,3%) 6 (14,3%) 4 (9,5%)	0,087 ²

Примітки: ¹ – достовірність різниці за t-критерієм; ² – достовірність різниці за критерієм χ^2 .

в I групі він був дещо меншим та складав (24,7±3,7) кг/м², в II групі (26,0±5,8) кг/м² (p=0,213 за критерієм χ^2). Кількість пацієнтів з надмірною вагою в I групі була вищою, ніж в II групі – 16 (33,3%) та 8 (9,0%) відповідно ($\chi^2=1,664$, p=0,197), але кількість хворих з ожирінням в I групі була менше, ніж в II групі – 3 (6,3%) та 10 (23,8%), що наближалось до достовірного рівня ($\chi^2=3,276$, p=0,070).

Таким чином, хворі на ЦД 2 типу з наявністю ознак НДСТ мали певні відмінності – збільшення питомою ваги жінок, зменшення віку, збільшення росту, зменшення ваги та зменшення частоти ожиріння (за ІМТ).

За результатами аналізу особливостей перебігу ЦД встановлено, що середня тривалість захворювання суттєво не відрізнялась та складала в I групі (5,1±2,3) років, в II групі – 4,2±2,6 років (p=0,108 за t-критерієм). Пацієнтів з тривалістю діабету до 5 років в I групі було 37 (77,1%), в II групі – 29 (69,0%), з тривалістю від 5 до 10 років в I групі – 11 (22,9%), в II групі – 13 (31,0%) ($\chi^2=0,740$, p=0,390) (табл. 2).

Медіана рівня HbA1c у хворих I групи була дещо вищою ніж у хворих II групи та складала 9,4 [8,2; 11,0]%, у хворих II групи – 9,0 [8,1; 10,0]% (p=0,121 за критерієм Мана-Уїтні) (табл. 2).

Досить частим ускладненням ЦД в аналізованій вибірці пацієнтів була діабетична нефропатія. В I групі вона діагностована у 38 (79,2%) пацієнтів, в II групі – у 20 (47,6%) пацієнтів ($\chi^2=8,401$, p=0,004). При цьому, мікроальбумінурія (МАУ) спостерігалася у 17 (35,4%) хворих I групи та у 6 (14,3%) хворих II групи ($\chi^2=4,205$; p=0,040).

Величина швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) мала ненормальний розподіл, медіана ШКФ в I групі складала 96,0 [81,0; 103,7]

мл/мін/1,73 м², в II групі – 105,0 [92,0; 116,3] мл/мін/1,73 м² (p=0,007 за критерієм Мана-Уїтні). Розподіл хворих на групи залежно від величини ШКФ виявив, що в I групі пацієнтів зі зниженою ШКФ (менш 90 мл/мін/1,73 м²) було 19 (39,6%), у тому числі, менш 30 мл/мін/1,73 м² – 2 (4,2%), від 30 до 60 мл/мін/1,73 м² – 2 (4,2%), від 60 до 90 мл/мін/1,73 м² – 15 (31,3%). В II групі хворих зі зниженою ШКФ було 8 (19%), що було майже достовірно менше, ніж в I групі ($\chi^2=3,574$; p=0,059), у тому числі, 1 (2,4%) пацієнт з ШКФ від 30 до 60 мл/мін/1,73 м²) та 7 (16,7%) хворих з ШКФ від 60 до 90 мл/мін/1,73 м².

Спостерігалась тенденція до збільшення в I групі хворих частоти діабетичної ретинопатії – 25 (52,1%), в II групі – 16 (38,1%) ($\chi^2=1,248$; p=0,264) та діабетичної нейропатії – в I групі у 41 (85,4%) хворого, в II групі – у 30 (71,4%) хворих ($\chi^2=1,859$; p=0,173).

Таким чином, у хворих з ознаками НДСТ спостерігається більш важкий перебіг ЦД з тенденцією до збільшення рівня HbA1c, більш частим розвитком діабетичної нефропатії з МАУ та зі зниженням ШКФ, а також з тенденцією до збільшення частоти діабетичної нейропатії та ретинопатії.

Найбільш частою супутньою патологією була АГ, яку виявлено 45 (93,7%) хворих I групи, у тому числі: АГ 1 ст. – у 25 (52,1%), АГ 2 ст. – у 17 (35,4%) та АГ 3 ст. – у 3 (6,3%). В II групі АГ виявлено у 22 (52,4%), у тому числі: АГ 1 ст. – у 16 (38,1%) хворих, АГ 2 ст. – у 5 (11,9%) хворих та АГ 3 ст. – у 1 (2,4%) ($\chi^2=21,783$; p<0,001).

Таблиця 2 – Особливості перебігу ЦД залежно від наявності НДСТ

Показник	I група (n=48)	II група (n=42)	p
Тривалість ЦД, роки	5,1±2,3	4,2±2,6	0,108 ¹
Тривалість ЦД: до 5 років 5–10 років	37 (77,1%) 11 (22,9%)	29 (69,0%) 13 (31,0%)	0,390 ²
HbA1c, %	9,4 [8,2; 11,0]	9,0 [8,1; 10,0]	0,121 ³
Діабетична нефропатія МАУ	38 (79,2%) 17 (35,4%)	20 (47,6%) 6 (14,3%)	0,004 ² 0,040 ²
ШКФ, мл/мін/1,73 м ²	96,0 [81,0; 103,7]	105,0 [92,0; 116,3]	0,007 ³
ШКФ: до 30 мл/мін/1,73 м ² 25–30–60 мл/мін/1,73 м ² 60–90 мл/мін/1,73 м ² >90 мл/мін/1,73 м ²	2 (2,4%) 2 (2,4%) 15 (31,3%) 29 (60,4%)	– 1 (2,4%) 7 (16,7%) 34 (81%)	0,059 ²
Діабетична ретинопатія	25 (52,1%)	16 (38,1%)	0,264 ²
Діабетична нейропатія	41 (85,4%)	30 (71,4%)	0,173 ²

Примітки: ¹ – достовірність різниці за t-критерієм; ² – достовірність різниці за критерієм χ^2 . ³ – достовірність за критерієм Мана-Уїтні.

Особливої уваги заслуговує АГ, яка у досліджених хворих виявлялася найбільш часто. Феномен сполучення АГ та ЦД відомий давно та цьому присвячено багато досліджень, відомий також взаємобтяжущий вплив цих захворювань. Але виявилось значне переважання частоти АГ у хворих з НДСТ, що потребує додаткового аналізу.

Для більш ретельного вивчення впливу НДСТ на розвиток АГ у хворих на ЦД 2 типу виконано порівняння її частоти залежно від наявності вісцеральних та/або скелетних ознак НДСТ. Тільки вісцеральні ознаки НДСТ виявлено у 31 хворого, які склали Іа групу, вісцеральні та скелетні ознаки виявлено у 17 хворих, що склали Іб групу.

Результати частотного аналізу наведено на **рис. 1**.

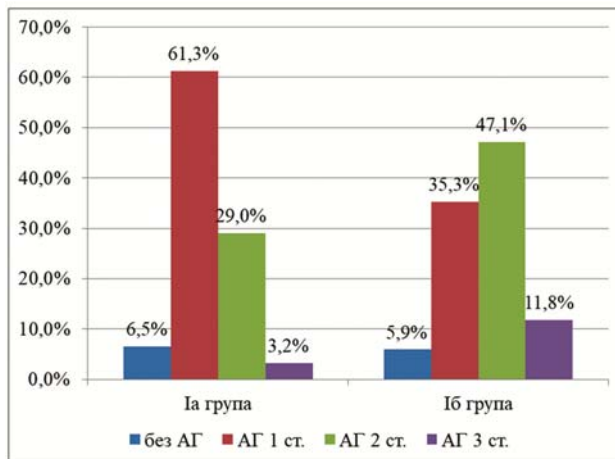


Рис. 1. Частота АГ залежно від типу НДСТ

АГ в обох групах зустрічалась майже з однаковою частотою, але її структура за ступенем розрізнялась. В Іа групі АГ І ст. виявлена у 19 (61,3%) хворих, АГ 2 ст. – у 9 (29,0%), АГ 3 ст. – у 1 (3,2%). В Іб групі АГ І ст. зустрічалась у 6 (35,3%), 2 ст. – у 8 (47,1%), 3 ст. – у 2 (11,8%) ($\chi^2=3,718$; $p=0,294$). Тобто, збільшення кількості фенотипічних ознак НДСТ за рахунок скелетних аномалій призводить до розвитку більш виразної АГ.

Також виконано аналіз частоти та виразності АГ залежно від тривалості ЦД окремо в І та ІІ групах (**рис. 2, 3**).

За результатами аналізу наявності та виразності АГ залежно від тривалості ЦД простежується чітка закономірність – у хворих І групи з наявністю НДСТ чіткій залежності немає – частота АГ різного ступеня у хворих з тривалістю ЦД до 5 років та тривалістю діабету від 5 до 10 років відрізняється в межах 10% (**рис. 2**). При порівняльному аналізі достовірних відмінностей залежно від тривалості ЦД не виявлено ($\chi^2=1,603$; $p=0,659$).

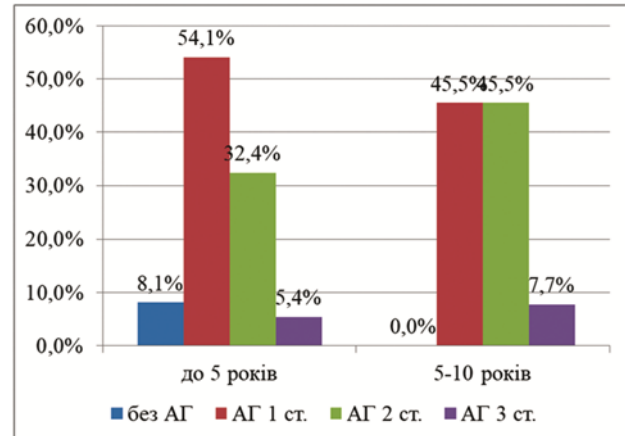


Рис. 2. Розподіл хворих І групи залежно від наявності та ступеня АГ

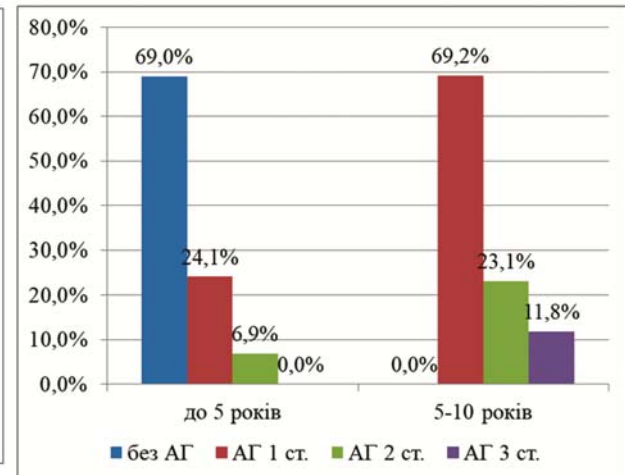


Рис. 3. Розподіл хворих ІІ групи залежно від наявності та ступеня АГ

У хворих ІІ групою без фенотипічних ознак НДСТ, навпаки, простежується чітка залежність від тривалості ЦД – у хворих з тривалістю діабету 5 до 10 років значно зростає частота АГ та частота АГ 2 ст. та 3 ст. у порівнянні з пацієнтами, що хворіють менш 5 років ($\chi^2=17,961$; $p<0,001$).

Це підтверджується і результатами кореляційного аналізу: в І групі виявлена не достовірна дуже слабка позитивна кореляція на рівні $r_s = 0,091$ ($p=0,538$), в ІІ групі – достовірна сильна позитивна кореляція на рівні $r_s = 0,522$ ($p<0,001$), що відображено на **рис. 4, 5**.

Такі закономірності розподілу АГ від тривалості ЦД 2 типу свідчать, що відома закономірність збільшення частоти та виразності АГ зі збільшенням тривалості ЦД, у хворих з ЦД 2 типу на фоні НДСТ відсутня. Слід зазначити, що перебіг ЦД 2 типу у хворих, що увійшли у дослідження легким або середнього ступеня важкості та була відсутня

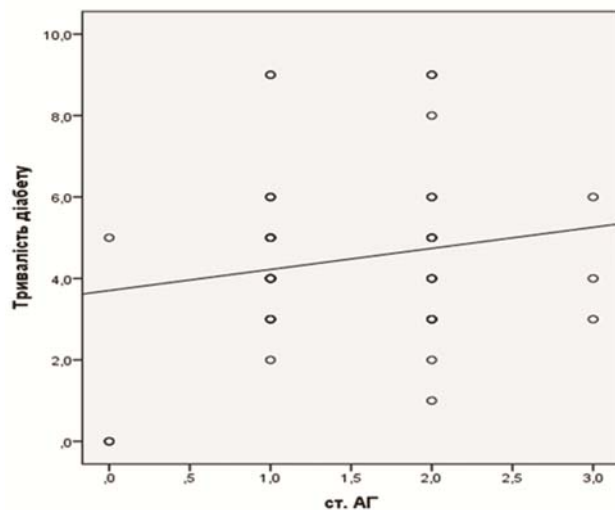


Рис. 4. Діаграма розсіювання залежності ступеню АГ від тривалості ЦД 2 типу ($r_s = 0,091$)

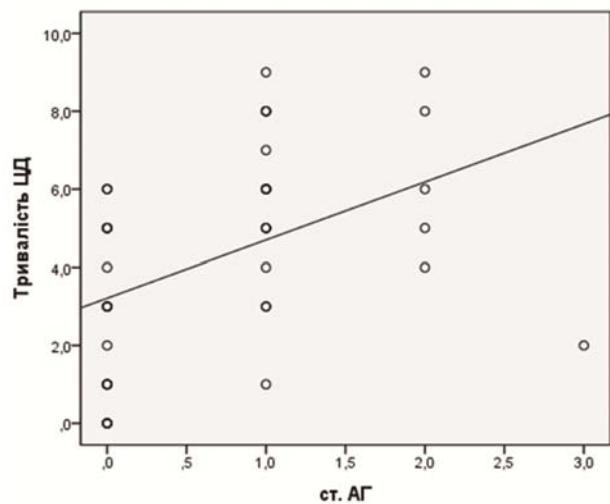


Рис. 5. Діаграма розсіювання залежності ступеню АГ від тривалості ЦД 2 типу $r_s = 0,522$

супутня важка серцево-судинна патологія, а ожиріння, відомий фактор ризику АГ, в I групі зустрічалась рідше. Результати цього аналізу, а також більш висока частота АГ у хворих на ЦД 2 типу на фоні НДСТ є свідченням самостійного значення НДСТ у розвитку АГ в цій вибірці хворих.

Таким чином проведене нами дослідження, як підтвердило той факт, що досить частим ускладненням ЦД є діабетична нефропатія та діабетична ретинопатія [1, 3, 4], так і доповнило: що у хворих з ознаками НДСТ спостерігається більш важкий перебіг ЦД з тенденцією до збільшення рівня HbA1c. АГ є невід'ємною супутньою патологією у хворих на ЦД 2 типу [6, 8], але ми також встановили що, розвиток АГ у хворих на ЦД 2 типу у сполученні з НДСТ відбувається раніше, та майже не залежить від тривалості діабету.

Висновки. Узагальнюючи результати аналізу загально-клінічних даних, особливостей перебігу ЦД 2 типу та супутньої патології можна стверджувати, що у хворих з наявністю ознак НДСТ спостерігається менший вік, навіть у межах вікової групи 35–45 років, менша вага, з тенденцією до зменшення ІМТ та зменшенням кількості хворих з ожирінням, зростає частота діабетичної нефропатії, ретинопатії та нейропатії, та частота супутньої патології, особливо АГ. Розвиток АГ у хворих на ЦД 2 типу у сполученні з НДСТ відбувається раніше, та майже не залежить від тривалості діабету, причому більш виразна АГ спостерігається у хворих при наявності вісцеральних та скелетних ознак НДСТ.

Перспективи подальших досліджень. Виявлення нових інформативних маркерів дисплазії сполучної тканини у прогнозуванні розвитку судинних ускладнень у хворих на цукровий діабет 2 типу.

References

1. Alimova IL, Pashinskaya NB, Pleskachevskaya TA. Features of the course of diabetes mellitus type 1 in children and adolescents against dysplasia of connective tissue. *Medical Herald of the North Caucasus*. 2016; 11(2): 272-5. [Russian]
2. Zemtovsky EV, Maleev E. G. *Small anomalies of the heart and dysplastic phenotypes*. SPb: Publishing House IVE-SEP; 2011. 60 p. [Russian]
3. Martynova AI, Nechaeva GI: ed. *National recommendations of the Russian scientific medical community of therapists on the diagnosis, treatment and rehabilitation of patients with connective tissue dysplasia*. M: LLC "Bionika-Media"; 2016. 80 p. [Russian]
4. Kadurina TI, Gorbunova VN. *Connective tissue dysplasia Manual for doctors*. SPb: Elby-SPb; 2009. 704 p. [Russian]
5. Baron-Franco B, McLean G, Mair FS, Roger VL, Guthrie B, Mercer SW. Comorbidity and polypharmacy in chronic heart failure: a large cross-sectional study in primary care. *Br J Gen Pract*. 2017; 67(658): e314-e320. PMID: 28396366. PMCID: PMC5409437. doi: 10.3399/bjgp17X690533
6. Kendir C, van den Akker M, Vos R, Metsemakers J. Cardiovascular disease patients have increased risk for comorbidity: A cross-sectional study in the Netherlands. *Eur J Gen Pract*. 2018 Dec; 24(1): 45-50. PMID: 29168400. PMCID: PMC5795764. doi: 10.1080/13814788.2017.1398318
7. Knowles S, Hays R, Senra H, Bower P, Locock L, Protheroe J, et al. Empowering people to help speak up about safety in primary care: Using codesign to involve patients and professionals in developing new interventions for

- patients with multimorbidity. *Health Expect.* 2018; 21(2): 539-48. PMID: 29266797. PMCID: PMC5867321. doi: 10.1111/hex.12648
8. Nibouche WN, Biad A. Arterial hypertension at the time of diagnosis of type 2 diabetes in adults. *Ann Cardiol Angeiol (Paris)*. 2016; 65(3): 152-8. [French] PMID: 27234335. doi: 10.1016/j.ancard.2016.04.017
 9. Shad B, Ashouri A, Hasandokht T, Rajati F, Salari A, Naghshbandi M, Mirbolouk F. Effect of multimorbidity on quality of life in adult with cardiovascular disease: a cross-sectional study. *Health Qual. Life Outcomes*. 2017; 15(1): 240. PMID: 29221456. PMCID: PMC5723093. doi: 10.1186/s12955-017-0820-8
 10. Vetrano DL, Calderón-Larrañaga A, Marengoni A, Onder G, Bauer JM, Cesari M, et al. An international perspective on chronic multimorbidity: approaching the elephant in the room. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2018; 73(10): 1350-6. PMID: 28957993. PMCID: PMC6132114. doi: 10.1093/gerona/glx178

УДК 616.12-008.31.1-018.2:616.379-008.64

ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ НЕДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЙ ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ В РАЗВИТИИ КОМОРБИДНОЙ ПАТОЛОГИИ

Шерстюк Л. Л.

Резюме. Коморбидная патология существенно влияет на качество жизни больных, и обуславливает дополнительные трудности при оказании медицинской помощи. Особое значение в структуре этой патологии имеют сердечнососудистые заболевания. Одним из наиболее распространенных сердечнососудистых заболеваний является артериальная гипертензия. Довольно часто наблюдается сочетание артериальной гипертензии с сахарного диабета, увеличивая риск тяжелых сердечнососудистых осложнений, при этом считается, что распространенность артериальной гипертензии среди больных сахарным диабетом превышает 60%. Кроме этого, достаточно частой патологией, сочетающаяся с другими, является дисплазия соединительной ткани. Недифференцированные формы дисплазии соединительной ткани достаточно широко распространены в общей популяции и является частой составляющей коморбидной патологии. Сочетание дисплазии соединительной ткани, в том числе в виде ее диспластических фенотипов, также влияет на течение артериальной гипертензии и сахарного диабета и может причиной их прогрессирования и развития осложнений.

Поэтому целью нашего исследования было изучение возможности применения клинических проявлений недифференцированной дисплазии соединительной ткани в качестве прогнозирования развития артериальной гипертензии у больных сахарным диабетом 2 типа. Обследовано 90 пациентов в возрасте от 35 до 45 лет, с диагнозом сахарный диабет 2 типа, продолжительностью не более 10 лет. В результате анализа общеклинических данных, особенностей течения сахарного диабета 2 типа и сопутствующей патологии установлено, что у больных с наличием признаков недифференцированной дисплазии соединительной ткани наблюдается меньший возраст, даже в пределах возрастной группы 35-45 лет, меньше вес, с тенденцией к уменьшению индекса массы тела и уменьшением количества больных с ожирением, у больных с признаками недифференцированной дисплазии соединительной ткани наблюдается более тяжелое течение сахарного диабета с тенденцией к увеличению уровня HbA1c, более частым развитием диабетической нефропатии с микроальбуминурией и со снижением скорости клубочковой фильтрации, а также с тенденцией к увеличению частоты диабетической нейропатии и ретинопатии, и частота артериальной гипертензии. При этом развитие артериальной гипертензии у больных сахарным диабетом 2 типа в сочетании с недифференцированной дисплазией соединительной ткани происходит раньше, и почти не зависит от длительности диабета. Более выразительная артериальная гипертензия наблюдается у больных при наличии висцеральных и скелетных признаков недифференцированной дисплазии соединительной ткани. Это свидетельствует о роли недифференцированной дисплазии соединительной ткани в патогенезе артериальной гипертензии у больных сахарным диабетом 2 типа.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, сахарный диабет 2 типа, недифференцированная дисплазия соединительной ткани.

UDC 616.12-008.31.1-018.2:616.379-008.64

Prognostic Value of Undifferentiated Connective Tissue Dysplasia in the Development of Comorbid Pathology

Sherstiuk L. L.

Abstract. The purpose of our study was to investigate the possibility of using clinical manifestations of undifferentiated connective tissue dysplasia as a prediction of the development of arterial hypertension in patients with type 2 diabetes.

Material and methods. 90 patients aged 35 to 45 years old were diagnosed with type 2 diabetes, duration of no more than 10 years. The average age of the patients included in the study was (37.8 ± 3.3). The average duration of diabetes mellitus was (4.7 ± 2.5), including 66 (73.3%) with duration of diabetes up to 5 years and 24 (26.7%) with diabetes duration from 5 years or more. Among patients there were 54 (60.0%) women and 36 (40.0%) men. All patients performed a comprehensive clinical-laboratory and instrumental study in accordance with the current protocols for the provision of assistance for diabetes type 2 and hypertension. Diagnosis of undifferentiated connective tissue dysplasia was carried out through a comprehensive examination and evaluation of the presence of internal (visceral) and external (skeletal, skin, articular) signs according to T. I. Kadurina.

Results and discussion. Patients with type 2 diabetes and signs of undifferentiated connective tissue dysplasia had certain differences increasing the specific gravity of women, reducing age, increasing growth, weight reduction and reducing the incidence of obesity (by body mass index). A frequent complication of diabetes in the analyzed sample of patients was diabetic nephropathy. In group I, it was diagnosed in 38 (79.2%) patients, in the II group it was present in 20 (47.6%) patients ($\chi^2 = 8.401$, $p = 0.004$). In this case, microalbuminuria was observed in 17 (35.4%) patients in group I and in 6 (14.3%) patients in group II ($\chi^2 = 4.205$; $p = 0.040$).

The most frequent concomitant pathology was hypertension, which was detected in 45 (93.7%) patients in group I, including: AG 1 in 25 (52.1%), AG 2 in 17 (35.4%) and AG 3 in 3 (6.3%). In group 2, hypertension was detected in 22 (52.4%), including: AG 1 in 16 (38.1%) patients, AG 2 in 5 (11.9%) patients and AG 3 in 1 (2.4%) ($\chi^2 = 21.783$; $p < 0.001$).

Conclusions. As a result of the analysis of general clinical data, features of the course of type 2 diabetes and concomitant pathology, we found out that patients with signs of undifferentiated connective tissue dysplasia, had a younger age, even in the age group of 35-45 years, less weight, with a tendency to decrease body mass index and decrease in the number of obese patients, increase in the frequency of diabetic nephropathy, retinopathy and neuropathy, and the frequency of hypertension. In this case, the development of hypertension in patients with type 2 diabetes in combination with undifferentiated connective tissue dysplasia occurred earlier, but almost did not depend on the duration of diabetes. More pronounced hypertension was observed in patients with visceral and skeletal signs of undifferentiated connective tissue dysplasia. This is the evidence of the role of undifferentiated connective tissue dysplasia in the pathogenesis of hypertension in patients with type 2 diabetes.

Keywords: arterial hypertension, type 2 diabetes, undifferentiated connective tissue dysplasia.

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

Стаття надійшла 01.04.2019 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

СОЦІАЛЬНА МЕДИЦИНА ТА ОРГАНІЗАЦІЯ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я

DOI: 10.26693/jmbs04.04.165

УДК 616.61-022-036.2-053.2(477.85)

Безрук В. В.¹, Шкробанець І. Д.², Безрук Т. О.¹, Юрнюк С. В.¹,
Веля М. І.¹, Сенюк Б. П.¹, Ткач А. В.¹

ПОКАЗНИКИ ДИНАМІКИ ЗАХВОРЮВАНOSTІ ТА ПОШИРЕНOSTІ ІНФЕКЦІЙНО-ЗАПАЛЬНИХ ХВОРОБ СЕЧОВИВІДНОЇ СИСТЕМИ СЕРЕД ДИТЯЧОГО НАСЕЛЕННЯ ЧЕРНІВЕЦЬКОЇ ОБЛАСТІ

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

²Національна академія медичних наук України, Київ, Україна

bezruk@bsmu.edu.ua

В умовах демографічного спаду особливого значення набуває «якість» здоров'я дитячого населення в країні, проблемність питання, що розглядається, його медико-соціального значення, в тому числі з точки зору прийняття організаційних, управлінських рішень по збереженню, покращенню здоров'я дитячого населення, набуває ще більшої актуальності.

Мета дослідження – дослідити показники динаміки захворюваності, поширеності інфекційно-запальних хвороб сечовивідної системи серед дитячого населення Чернівецької області в аспекті загальнодержавних тенденцій.

Вивчено офіційні статистичні дані (звітна документація про стан нефрологічної допомоги дітям Чернівецької області за період з 2006 по 2017 рр. та дані Центру медичної статистики МОЗ України щодо захворюваності та поширеності хвороб органів сечовиділення серед дитячого населення), при обробці використано інформаційно-аналітичний, статистичний методи.

По віковій структурі хворих дитячого віку в Чернівецькій області на «Інфекцію нирок» 70-77% приходить на дітей 0-14 років, кількість яких на 15,0% збільшилась в області за 2012-2017 рр., що виділяє їх не тільки від попередніх 2006-2011 років, але й решти контингенту за весь період спостереження.

Упродовж 2012-2017 рр. відмічене суттєве зростання (на 23,0%) захворюваності на хвороби гру-

пи «Інфекція нирок» серед дітей 0-14 років при тому, що серед підлітків, водночас, спостерігалось інтенсивніше зменшення показників (на 40,0%) порівняно з 2006-2011 рр. – 8,7%. Разом з цим, серед дітей 15-17 років відмічається стійкий темп приросту рівнів поширеності на 11,5% та 4,0% в 2006-2011 рр. та 2012-2017 рр., тобто, при більших величинах показників захворюваності та поширеності патології серед підлітків в області, на відміну від України в цілому, має місце інтенсивне накопичення хворих на хвороби «Інфекції нирок». Співвідношення показників, їх динаміки дозволяють припустити, що зростання хворих підлітків пояснюється більшою мірою недостатньою результативністю надання медичної допомоги, тоді як дітей 0-14 років підпорядковується й обумовлюється низькою, недостатньою профілактикою їх розвитку.

Рівні поширеності групи хвороб «Інфекції нирок» серед дитячого населення Чернівецької області впродовж періодів спостереження перевищують загальнодержавні і мають негативну тенденцію; за величиною показників повсюдно виділяються підлітки, проте, що показники в області достовірно більші, за останні 2012-2017 роки ситуацію в ній ускладнює й темп приросту серед дітей 0-14 років, що випереджає його серед підлітків. Рівні захворюваності на хвороби «Інфекції нирок» серед підлітків достовірно більші, ніж серед дітей 0-14 років в Україні та області зокрема, проте мають протилежну динаміку. Зворотній характер змін відрізняє

дітей ≤ 14 років, серед яких на тлі зменшення показників по країні вони зростають в області впродовж 2012-2017 років.

Ключові слова: інфекція сечовидільної системи, діти.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дана робота є фрагментом НДР «Науковий супровід, моніторинг та оцінка моделей розвитку сфери охорони здоров'я в Україні на регіональному рівні», № держ. реєстрації 0115U002852.

Вступ. Здоров'я нації визначається рівнем здоров'я дітей; рівень розвитку підростаючого покоління, його фізичний та розумовий потенціал, є «ресурсом» для соціально-економічного розвитку країни, з будь-якою моделлю державного устрою [1-3].

В умова демографічного спаду особливого значення набуває «якість» здоров'я дитячого населення в країні, проблемність питання, що розглядається, його медико-соціальне значення, в тому числі з точки зору прийняття організаційних, управлінських рішень по збереженню, покращенню здоров'я дитячого населення, набуває ще більшої актуальності [4, 5].

Захворювання дітей на хвороби органів сечостатевої системи, зокрема інфекцій сечових шляхів (ІСШ), являються актуальною проблемою педіатрії в Україні, в зв'язку з достатньо високим, у цілому, рівнем поширеності в дитячій популяції та відмінностями показників поширеності та захворюваності, як в окремих вікових групах дітей так і у розрізі адміністративних територій (регіонів) країни; високим ризиком розвитку ускладнень та інвалідизації дитячого населення [6-8].

Мета дослідження – дослідити та проаналізувати особливості динаміки захворюваності, поширеності інфекційно-запальних хвороб сечовидільної системи серед дитячого населення Чернівецької області в аспекті загальнодержавних тенденцій.

Матеріал та методи дослідження. Вивчено офіційні статистичні дані (звітна документація про стан нефрологічної допомоги дітям Чернівецької області за період з 2006 по 2017 рр. та дані Центру медичної статистики МОЗ України щодо захворюваності та поширеності хвороб органів сечовидільного серед дитячого населення), при обробці використано інформаційно-аналітичний та статистичний методи. Статистична обробка отриманих результатів проводилася за загальноприйнятими у медицині методами. Статистичний аналіз проводили у програмах SPSS for Windows 8.0.0 (SPSS Inc., 1989-1997) та STATISTICA for Windows 5.1 (StatSoft Inc., 1984-1996). Розраховувалися середні показни-

ки абсолютних величин та їх похибка, за вірогідну приймали різницю при $p < 0,05$ [9].

Відповідно до мети дослідження ми проаналізували результати 12-річного вивчення (2006-2017 рр.) поширеності та захворюваності серед дитячого населення хвороб групи «Інфекції нирок» з акцентом на хронічний пієлонефрит (ХПН) з огляду на відому частоту, рецидивуючий характер за ускладненнями із найнебезпечнішими серед них хронічними хворобами нирок (ХХН). Вивченню підлягали також цистити (гострий, хронічний), що виділяються крім частоти, найчастішою причиною інфекційно-запального процесу нирок; вроджені аномалії сечової системи, які супроводжуються інфекцією сечовивідних шляхів. При аналізі показники розглядались за два 6-річних періоди: 2006-2011 рр. та 2012-2017 рр., що дозволило виявити не тільки динаміку але й інтенсивність змін. Заздалегідь зазначимо, що в ході дослідження вдалося простежити як загальні тенденції, так й особливості характеру при окремих патологіях, що відбуваються в цілому по Україні та Чернівецькій області зокрема. В порівняльному аспекті вони виразніше проявляються в розрізі виділення двох вікових груп: 0-14 років та 15-17 років.

Результати досліджень та їх обговорення.

За результатами аналізу абсолютних величин та інтенсивних коефіцієнтів відносно поширеності хвороб групи «Інфекції нирок» серед дитячого населення окремих вікових періодів в Чернівецькій області виявлені особливості за роками вивчення, а також певні відмінності за характером та інтенсивністю змін показників порівняно до тих, що спостерігались в цілому по Україні (**табл. 1**).

Як видно з даних, в перші шість років (2006-2012 рр.) повсюдно з різним темпом серед окремих вікових груп кількість хворих зменшувалась. В Україні виразніше серед підлітків, в області – дітей

Таблиця 1 – Динаміка зареєстрованих хворих на «Інфекцію нирок» серед дитячого населення з урахуванням віку

Роки	Україна			Чернівецька область		
	0-14 років	15-17 років	Всього	0-14 років	15-17 років	Всього
2006	64605	26992	91597	1760	618	2378
2011	59574	21676	81250	1464	588	2052
Т п/з; %	-7,8	-19,7	-11,3	-16,8	-4,9	-13,7
2012	58956	20753	79709	1435	591	2026
2017	50660	15346	66006	1649	488	2137
Т п/з; %	-14,1	-26,1	-17,2	+15,0	-17,4	+5,5
За 12 років, Т п/з; %	-21,6	-43,1	-27,9	-6,3	-21,0	-10,1

0-14 років. Зазначений процес продовжував з більшою інтенсивністю спостерігатись впродовж 2012-2017 років по країні. Тоді як в Чернівецькій області мав місце суттєвий приріст (на 15,0%) хворих до 14 років. В результаті у 2017 році в області на обліку перебувало 2137 хворих, що на 5,5% більше, ніж у 2012 році проте на 10,1% менше, ніж 12 років поспіль, в Україні відповідно 66006 хворих, (-17,2%) та (-27,9%). Варто вказати, що усі роки, як в області так й в країні, переважають хворі віком 0-14 років; їх доля перебуває в межах 70-77%.

В контексті роботи важливою є інформація щодо питомої ваги хворих дітей на «Інфекцію нирок» серед їх загальної кількості (табл. 2). Виявилось, передусім, що у 2017 році вона суттєво (практично удвічі) більша серед підлітків; її величина становила $1,42 \pm 0,09\%$ та $1,75 \pm 0,5\%$ відповідно в Україні та Чернівецькій області проти $0,78 \pm 0,03\%$ та $1,10 \pm 0,2\%$ серед дітей 0-14 років відповідно.

Таблиця 2 – Питома вага хворих дітей на групу хвороб «Інфекція нирок» серед дитячого населення з урахуванням вікових груп, 2017 р.

Територія	0 – 14 років		15 – 17 років		Всього	
	%	м	%	м	%	м
Україна	0,78	0,09	1,42	0,09	0,87	0,03
Чернівецька область	1,10*	0,2	1,75	0,5	1,16	0,2*

Примітки: * - різниця показників достовірна між даними по Україні та області; $p < 0,05$.

Суть другого висновку в тому, що в області відсоток хворих дітей достовірно більший $1,16 \pm 0,2\%$ проти $0,87 \pm 0,03\%$ по країні, переважно у віці до 14 років (табл. 2).

Динаміка рівнів поширеності хвороб групи «Інфекції нирок» представлена в табл. 3.

За результатами аналізу Чернівецька область виділяється серед даних по Україні як за повсюдно більшими показниками поширеності, так й за негативною їх тенденцією. Ознака, на яку треба звернути увагу, полягає в достовірно вищих рівнях розповсюдженості хвороб серед підлітків при тому, що вони в області вірогідно перевищують їх по країні в цілому. Так, середнє значення показника в I та II періоди серед дітей 15-17 років становило $16,2 \pm 0,8$ та $17,0 \pm 0,4$ проти $13,8 \pm 0,4$ та $14,3 \pm 0,2$ відповідно (на 1000 нас.). Більше того, зазначена вікова група виділяється й своєю тенденцією до зростання: темп приросту показників в області в I період – 11,5%, в II – 4,0% (табл. 3).

Водночас по країні він спостерігався лише впродовж 2006 – 2011 років (на 8,5%) і змінився зниженням в наступні 6 років (на 1,4%). Звертають увагу й особливості змін показників серед дітей

Таблиця 3 – Динаміка рівнів поширеності серед дітей різного віку хвороб групи «Інфекція нирок» (на 1000 відповідного населення)

Періоди	Україна		Чернівецька область	
	0-14 років	15-17 років	0-14 років	15-17 років
	1	2	3	4
2006	9,55	13,25	11,11	14,73
2011	9,17	14,38	9,78	16,43
М±m за I період	$9,4 \pm 0,13$	$13,8 \pm 0,4^*$	$10,0 \pm 0,9$	$16,2 \pm 0,8^*$
Т п/з; %	-4,0	+8,5	-12,0	+11,5
2012	9,03	14,41	9,58	16,80
2017	7,75	14,21	10,53	17,48
М±m за II період	$8,3 \pm 0,45^A$	$14,3 \pm 0,2^*$	$10,34 \pm 0,38^*$	$17,0 \pm 0,4^*$
Т п/з; %	-14,2	-1,4	+10,0	+4,0

Примітки: * - різниця достовірна між показниками $P_{1-3, 1-2, 2-4, 3-4}$; $p < 0,05$; ^A - різниця достовірна між періодами; $p < 0,05$.

0-14 років. Так, якщо в I період середні їх величини не мали достовірної різниці ($9,4 \pm 0,13$ та $10,0 \pm 0,9$ в Україні та області відповідно) і зменшувалися з часом (на 12,0% в області та на 4,0% в країні), то II період проявився суттєвими змінами. Вони полягали у достовірному зростанні рівня поширеності патології в області серед дітей 0-14 років ($10,34 \pm 0,38$ проти $8,3 \pm 0,45$ по країні); темп приросту їх склав 10,0% і був більшим за приріст показника у підлітків.

Таким чином, отримані дані свідчать про несприятливу ситуацію в Чернівецькій області, де в останні шість років (2011-2017 рр.) інтенсивно зростає поширеність хвороб «Інфекції нирок». Особливої уваги потребують підлітки. На тлі суттєвого зменшення даної вікової групи дитячого населення – на 20,3%, спостерігаються високі показники поширеності патології із стійкою тенденцією до зростання. Вона має місце й серед дітей 0-14 років (темп приросту 10,0%), чим також відрізняється від характеру змін по країні, і ускладнює загальну ситуацію в Чернівецькій області.

Результати вивчення показників захворюваності на хвороби «Інфекції нирок» в подібному аспекті представляємо нижче за матеріалами табл. 4, де наводяться конкретні значення показників, що піддавались порівняльному аналізу.

Як свідчать дані табл. 4, показники захворюваності, за окремим випадком, як й поширеності, достовірно більші серед підлітків, ніж дітей ≤ 14 років по Україні в цілому та Чернівецькій області, зокрема, в I та II періоди спостереження. Так, середні величини їх за 2006-2011 роки дорівнювали $3,4 \pm 0,2$ та $3,69 \pm 0,2$ проти $2,88 \pm 0,038$ та $2,33 \pm 0,13$ відповідно;

Таблиця 4 – Динаміка рівнів захворюваності серед дітей різного віку хвороб групи «Інфекція нирок» (на 1000 відповідного населення)

Періоди	Україна		Чернівецька область	
	0-14 років	15-17 років	0-14 років	15-17 років
	1	2	3	4
2006	2,91	3,24	2,48	3,77
2011	2,86	3,64	2,30	3,44
M±m за I період	2,88± ±0,038	3,4± ±0,2*	2,33± ±0,13*	3,69± ±0,2*
T п/з; %	-1,73	+11,4	-7,3	-8,7
2012	2,80	3,67	1,92	3,50
2017	2,18	3,76	2,36	2,10
M±m за II період	2,46± ±0,23 ^Δ	3,7± ±0,04 ^{Δ*}	2,0± ±0,27	2,87± ±0,48 ^{Δ*}
T п/з; %	-22,1	+2,5	+23,0	-40,0
T п/з; % за 12 років	-25,1	+16,0	-4,8	44,3

Примітки: * - різниця достовірна між показниками Р_{1-3, 1-2, 2-4, 3-4}; p<0,05; ^Δ - різниця достовірна між показниками I та II періодів; p<0,05.

за 2012-2017 роки – 3,7±0,04 та 2,87±0,48 проти 2,46±0,23 та 2,0±0,27 відповідно (на 1000 відповідного населення). Проте, характер їх динаміки в області має свої відмінності. В першу чергу це стосується підлітків, серед яких рівень захворюваності зменшується інтенсивніше за періодами вивчення (на 8,7% та 40,0% відповідно в I та II), тоді як в цілому по країні, навпаки, зростає (на 11,4% та 2,5% відповідно) [6-8, 10-11].

Серед дітей 0-14 років також простежується неоднозначність змін показників за періодами дослідження. однакова тенденція перших шести років (2006-2011 рр.) до зниження рівня захворюваності (на 1,7% та 7,3% в країні та області), змінилася в наступні шість. А саме: на тлі інтенсивнішого зменшення величин показників в цілому по країні (на 22,1%) [6-8, 10-11], в області вони зросли на 23,0%.

Аналіз абсолютних величин засвідчує, що із загальної кількості зареєстрованих в країні хворих із інфекцією нирок – у кожній третій дитині діагноз встановлено вперше [10, 11], по області – у кожній четвертій – п'ятій. В по віковій структурі вперше захворівши 70,0 – 76,0% повсюдно приходиться на дітей віком 0-14 років.

Таким чином, ситуація в Чернівецькій області складається наступним чином. В останні шість років (2012-2017 рр.) на відміну від 2006-2011 років відмічене суттєве зростання (на 23,0%) захворюваності на хвороби групи «Інфекція нирок» серед дітей 0-14 років при тому, що серед підлітків, вод-

ночас, спостерігалось інтенсивніше зменшення показників (на 40,0%) порівняно з I періодом (2006-2011 рр.), де становило 8,7%. Разом з цим, серед дітей 15-17 років відмічається стійкий темп приросту рівнів поширеності (на 11,5% та 4,0% в I та II періоди). Такий характер змін проявився також й серед дітей 0-14 років в II періоді; приріст їх дорівнював 10,0%. Тобто, при більших величинах показників захворюваності та поширеності патології серед підлітків в області, на відміну від України в цілому, має місце інтенсивне накопичення хворих на хвороби «Інфекції нирок». Співвідношення показників, їх динаміки дозволяють припустити, що зростання хворих підлітків пояснюється більшою мірою недостатньою результативністю надання медичної допомоги, тоді як дітей 0-14 років підпорядковується й обумовлюється низькою, недостатньою профілактикою їх розвитку. Варто зазначити, що особливості явищ в Україні проявляється лише зростанням захворюваності серед підлітків.

Висновки

1. У по віковій структурі хворих на «Інфекцію нирок» 70-77% приходиться на дітей 0-14 років, кількість яких на 15,0% збільшилась в області за 2012-2017 рр., що виділяє їх не тільки від попередніх 2006-2011 років, але й решти контингенту за весь період спостереження з притаманним йому зменшенням.
2. Рівні поширеності групи хвороб «Інфекції нирок» серед дитячого населення Чернівецької області впродовж періодів спостереження перевищують загальнодержавні і мають негативну тенденцію; за величиною повсюдно виділяються підлітки, проте, що показники в області достовірно більші, останні 2012-2017 роки ситуацію в ній ускладнює й темп приросту серед дітей 0-14 років, що випереджає його серед підлітків.
3. Рівні захворюваності на хвороби «Інфекції нирок» серед підлітків достовірно більші, ніж серед дітей 0-14 років в Україні та області зокрема, проте мають протилежну динаміку: в першій – зростають з більшим темпом за періодами, в другій – таким же чином зменшуються. Зворотній характер змін відрізняє дітей ≤ 14 років, серед яких на тлі зменшення показників по країні вони зростають в області впродовж 2012-2017 років.

Перспективи подальших досліджень. Виявлені особливості поширеності, захворюваності на ІСШ, зокрема інфекції нирок серед дитячого населення в Чернівецькій області в порівняльному аспекті з загальноукраїнськими вказують на необхідність додаткового вивчення аспектів якості діагностики, лікування на етапах медичної допомоги при перенесенні акценту на заходи профілактики ІСШ та удосконалення системи моніторингу диспансерних контингентів серед дитячого населення.

References

1. *Ukaz Prezidenta Ukrainy vid 18 sichnya 1996 roku №63/96 Pro Nacional`nu programu «Dity Ukrainy»*. [digital resource] [cited 2019 Apr 2]. Available from: <http://zakon5.rada.gov.ua/laws/show/63/96>
2. *Ukaz Prezidenta Ukrainy vid 24 sichnya 2001 roku za №42/2001 Pro dodatkovy zakhody shhodo zabezpechennya vykonannya Nacionalnoyi programy «Dity Ukrainy» do 2005 roku*. [digital resource] [cited 2019 Apr 2]. Available from: <http://zakon2.rada.gov.ua/laws/show/42/2001>
3. *Postanova Kabinetu Ministriv Ukrainy vid 10 sichnya 2002 roku №14 Pro zatverdzhennya Mizhgaluzevoyi kompleksnoyi programy «Zdorovya nacyi» na 2002-2011 roky*. [digital resource] [cited 2019 Apr 2]. Available from: <http://zakon2.rada.gov.ua/laws/show/14-2002-%D0%BF>
4. *Proekt Rozporyadzhennya Kabinetu Ministriv Ukrainy Pro sxvalennya Konceptiyi Derzhavnoyi programy «Zdorova dytyna» na 2008-2017 rr*. [digital resource] [cited 2019 Apr 2]. Available from: http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20070713_0.html
5. Rynda FF. Aktualni pytannya stanovlennya systemy gromadskogo zdorovya v Ukraini. *Ekonomika i pravo oхorony zdorovya*. 2018; 2(8): 53-8. [Ukrainian] [digital resource] [cited 2019 Apr 2]. Available from: http://www.uiph.kiev.ua/download/Vidavnictvo/Ekonomika_i_pravo/2018-2-eip.pdf
6. Shhorichna dopovid pro stan zdorovya naselennya, sanitarno-epidemichnu sytuaciyu ta rezultaty diyalnosti systemy oхorony zdorovya Ukrainy. 2014 rik / za red. Kvitashvili O; MOZ Ukrainy, DU «UISD MOZ Ukrainy». Kyiv; 2015. 460 s. [Ukrainian]
7. Shhorichna dopovid pro stan zdorovya naselennya, sanitarno-epidemichnu sytuaciyu ta rezultaty diyalnosti systemy oхorony zdorovya Ukrainy. 2015 rik / za red. Shafranskogo VV; MOZ Ukrainy, DU «UISD MOZ Ukrainy». Kyiv; 2016. 452 s. [digital resource]
8. Shhorichna dopovid pro stan zdorovya naselennya, sanitarno-epidemichnu sytuaciyu ta rezultaty diyalnosti systemy oхorony zdorovya Ukrainy. 2016 rik / MOZ Ukrainy, DU «UISD MOZ Ukrainy». Kyiv; 2017. 516 s. [Ukrainian]
9. Rosner B. *Fundamentals of biostatistics*. 6-th ed. Belmont; 2003. 682 p.
10. Pokaznyky zdorovya naselennya ta vykorystannya resursiv oхorony zdorovya v Ukraini za 2016 rik [digital resource] [cited 2019 Apr 2]. Available from: http://medstat.gov.ua/im/upload/ZAG_DOV_2016.zip
11. Pokaznyky zdorovya naselennya ta vykorystannya resursiv oхorony zdorovya v Ukraini za 2017 rik [digital resource] [cited 2019 Apr 2]. Available from: http://medstat.gov.ua/im/upload/ZAG_DOV_2017.zip

УДК 616.61-022-036.2-053.2(477.85)

**ПОКАЗАТЕЛИ ДИНАМИКИ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ И РАСПРОСТРАНЕННОСТИ
ИНФЕКЦИОННО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ МОЧЕВЫВОДЯЩЕЙ СИСТЕМЫ
СРЕДИ ДЕТСКОГО НАСЕЛЕНИЯ ЧЕРНОВИЦКОЙ ОБЛАСТИ**

**Безрук В. В., Шкробанець И. Д., Безрук Т. А., Юрнюк С. В.,
Веля М. И., Сенюк Б. П., Ткач А. В.**

Резюме. В условиях демографического спада особое значение приобретает «качество» здоровья детского населения в стране, проблемность рассматриваемого вопроса, его медико-социальное значение, в том числе с точки зрения принятия организационных, управленческих решений по сохранению, улучшению здоровья детского населения, приобретает еще большую актуальность. Цель исследования – проанализировать показатели динамики заболеваемости, распространенности инфекционно-воспалительных заболеваний мочевыводящей системы среди детского населения Черновицкой области в аспекте общегосударственных тенденций. Изучены официальные статистические данные (отчетная документация о состоянии нефрологической помощи детям Черновицкой области и данные Центра медицинской статистики МЗ Украины по заболеваемости и распространенности болезней органов мочеиспускания среди детского населения) за период с 2006 по 2017 гг., при обработке использовано информационно-аналитический, статистический методы. По возрастной структуре больных детского возраста в Черновицкой области на «Инфекцию почек» 70-77% приходится на детей 0-14 лет, количество которых на 15,0% увеличилось в области за 2012-2017, что выделяет их не только от предыдущих 2006 - 2011 годов, но и остального контингента за весь период наблюдения. В течении 2012-2017 гг. отмечено существенный рост (на 23,0%) заболеваемости болезнями группы «Инфекция почек» среди детей 0-14 лет при том, что среди подростков, в то же время наблюдалось интенсивное уменьшение показателей (на 40,0%) по сравнению с 2006-2011 гг. – 8,7%. Вместе с тем, среди детей 15-17 лет отмечается устойчивый темп прироста уровней распространенности на 11,5% и 4,0% в 2006-2011 гг. и 2012-2017 гг., то есть, при больших величинах показателей заболеваемости и распространенности патологии среди подростков в области, в отличие от Украины в целом, имеет место интенсивное накопление больных болезнями «Инфекции почек». Соотношение показателей, их динамики позволяют предположить, что рост больных подростков объясняется в большей степени недостаточной результативностью оказания медицинской помощи, тогда как

детей 0-14 лет подчиняется и обуславливается низкой, недостаточной профилактикой их развития. Уровни распространенности группы болезней «Инфекции почек» среди детского населения Черновицкой области в течение периодов наблюдения превышают общегосударственные и имеют негативную тенденцию; по величине показателей, за последние 2012-2017. Уровни заболеваемости болезнями «Инфекции почек» среди подростков достоверно больше, чем среди детей 0-14 лет в Украине и области в частности, однако имеют противоположную динамику. Обратимый характер изменений отличает детей ≤ 14 лет, среди которых на фоне уменьшения показателей по стране они растут в области в течение 2012-2017.

Ключевые слова: инфекция мочевыделительной системы, дети.

UDC 616.61-022-036.2-053.2(477.85)

Indexes of Dynamics of Sickness and Occurrence of the Urinary System Infectious-Inflammatory Diseases in Children of Chernivtsi Region

Bezruk V. V., Shkrobanets I. D., Bezruk T. O., Yurniuk S. V., Velya M. I., Seniuk B. P., Tkach A. V.

Abstract. Under conditions of demographic decline the quality of health of children becomes of a special value in the country. Problematic aspects of the issue, its medical-social value including the opinions of making organizational, administrative decisions concerning maintenance and improvement of health of children become much more topical.

The purpose of the study was to examine and analyze peculiarities of dynamics of sickness and occurrence of infectious-inflammatory diseases of the urinary system in children population in Chernivtsi region in the aspect of their general state tendencies.

Material and methods. Official statistical data were studied (reports on nephrologic aid delivered to children in Chernivtsi region for the period from 2006 to 2017, the data of the Medical Statistics Center, the Ministry of Health of Ukraine on sickness and occurrence of urinary diseases among children population). For data processing we applied information-analytical and statistical methods.

Results and discussion. Ukraine on the whole and Chernivtsi region in particular are characterized by decrease of birth rate (17.5% and 19.1%, respectively) during the last six years (2012-2017) contrary to increase (12.2% and 11.3%) found in the previous period of 2006-2011. Children population size continues to decline gradually (for 12 years in Ukraine – 13.48%, and in the region – 7.9%) at the expense of the most intensive process among teenagers (for the periods: I – 26.0% and 14.65%, for II – 25.0% and 20.3%, respectively); while for children aged 0-14 years in recent six years it has stopped, and it has changed into 4.67% increase in the region. As to the age structure of Chernivtsi region patients suffering from kidney infection, 70-77% of it is found among children aged 0-14 years. Their number increased by 15.0% in the region during 2012-2017, which differentiates them not only from the previous period of 2006-2011, but from the rest of the contingent during the whole period of observation with its specific decrease. During the six years (2012-2017) contrary to 2006-2011 there was a considerable increase (23.0%) of sickness rate of the group of diseases «Kidney Infections» among children aged 0-14. At the same time among teenagers more intensive decrease of the indices (40.0%) was found compared to the I period (2006-2011), where it was 8.7%. Moreover, children aged 15-17 had a stable increase of occurrence (11.5% and 4.0% during I and II periods). Such a character of changes was manifested among children aged 0-14 during II period; their increase was 10.0%. That is, with higher sickness rate and occurrence of pathology among teenagers in the region, contrary to Ukraine on the whole, we observed intensive accumulation of patients suffering from «Kidney Infections». The ratio of indices, their dynamics enabled to suggest that increase of sick teenagers was mostly explained by insufficient results of giving adequate medical aid, while among children aged 0-14 it was conformed and caused by low, inadequate prevention of their development.

Conclusions. The levels of «Kidney Infections» occurrence among the children population of Chernivtsi region during the period of observation prevailed general state tendency and had a negative character; teenagers were found everywhere by the value of indices, but the fact that the indices in the region were reliably higher during 2012-2017. The situation was complicated by the rate of growth among children aged 0-14, which was higher than that of teenagers. Sickness rates of «Kidney Infections» among teenagers were reliably higher than those among children aged 0-14 in Ukraine and region in particular, though they had an opposite dynamics. Reverse character of changes differed children ≤ 14 of years, among which they increased in the region during 2012-2017 on the ground of indices decrease in the country.

Keywords: urinary tract infection, children.

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

Стаття надійшла 04.04.2019 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs04.04.171

УДК 614.2:311.14

Крячкова Л. В., Махова І. Б.,
Борейко Е. В., Козир О. А.

ЗАСТОСУВАННЯ МЕТОДІВ ВАРІАЦІЙНОЇ СТАТИСТИКИ ДЛЯ ОЦІНКИ ДІЯЛЬНОСТІ МЕДИЧНОГО ПЕРСОНАЛУ

Державний заклад «Дніпропетровська медична академія
Міністерства охорони здоров'я України», Дніпро, Україна

social.medicine.pg@dma.dp.ua

В умовах реформування охорони здоров'я, коли змінюються підходи до управління медичними закладами з метою збільшення їх автономії, виникає необхідність запровадження адекватної системи оцінки медичного персоналу. Обов'язкова оцінка медичного персоналу шляхом порівняння індивідуальних показників ефективності із зовнішніми цілями є стандартною практикою в багатьох системах охорони здоров'я.

Дослідження проведено з метою визначення можливостей застосування методів варіаційної статистики для оцінки діяльності медичного персоналу на сучасному етапі трансформації системи охорони здоров'я.

Оцінювалися можливості застосування класичних статистичних методів, зокрема варіаційної статистики на прикладі аналізу результатів роботи окремих лікарів, що фіксуються медичною інформаційною системою закладів охорони здоров'я. Використовувалися історичний, бібліосемантичний та медико-статистичний методи.

Ефективність системи охорони здоров'я досягається взаємодією трьох основних груп учасників, а саме користувачів медичних послуг (широких верств населення), менеджерів охорони здоров'я та медичних працівників. Медичний персонал здатний працювати таким чином, щоб справедливо та ефективно реагувати на запити населення для досягнення якомога кращих результатів.

Визначено, що підґрунтям системи оцінки діяльності кадрів охорони здоров'я є взаємозв'язок трьох узгоджених груп основних показників: ділових, трудової поведінки і результатів діяльності. Доведено, що зміни у системі охорони здоров'я, пов'язані з підвищенням її ефективності, вимагають використання статистичних оцінок кількісних і якісних показників роботи медичного персоналу.

Оцінка медичного персоналу передбачає порівняння окремих елементів їх роботи з відповідними стандартами, вимогами, параметрами. Це порівняння може бути найбільш адекватно проведено статистичними методами, починаючи з засобів

описової та варіаційної статистики, і закінчуючи складними методами, на кшталт, «Six Sigma».

Висновки. Визначено, що в еру кількісного менеджменту, новітніх підходів до управління, коли широко застосовують математичні і статистичні методи, формалізовані оцінки діяльності медичного персоналу здатні сприяти підвищенню ефективності медичного обслуговування.

Ключові слова: оцінка діяльності медичного персоналу, кількісний менеджмент, статистичні методи.

Зв'язок роботи з науковими темами, програмами, темами. Дана робота є фрагментом НДР «Наукове обґрунтування модернізації системи медичного обслуговування на регіональному рівні», № держ. реєстрації 0114U000928

Вступ. В умовах реформування охорони здоров'я, коли змінюються підходи до управління медичними закладами у напрямі збільшення їх автономності, відбувається перехід від застарілих методів фінансування до закупівлі медичних послуг, розподіляються функції директора та медичного директора закладів охорони здоров'я (ЗОЗ), виникає необхідність у перегляді вимог до професійних якостей медичного персоналу, у запровадженні адекватної системи оцінки його діяльності та фінансової мотивації [4, 10].

Під оцінкою діяльності персоналу можна розуміти діяльність уповноважених на її здійснення осіб (представників адміністрації, колективу, спеціалізованих зовнішніх організацій тощо) з визначення ступеня придатності тієї чи іншої людини до виконання покладених на неї обов'язків, досягнутих успіхів та наявності необхідних для даної роботи якостей [3].

Виходячи з цього визначення можна зрозуміти, що оцінка діяльності медичного персоналу не тожко оцінці якості роботи, оскільки це більш змістовне, широке поняття, що вміщує й оцінку якості діяльності (і це є її найвагоміша частина) та інші аспекти оцінок: обсягів роботи, працездатності, придатності до роботи тощо.

Оцінка діяльності та оцінка якості роботи перетинаються у головній своїй суті. Визначення ступеня ефективності праці (оцінка діяльності) має на меті поліпшення результативності роботи персоналу, з допомогою йому реалізувати і повністю використовувати трудовий потенціал і у кінцевому підсумку поліпшити якість роботи.

Оцінка діяльності персоналу це достатньо складна як в методичному, такі в організаційному плані робота. Не існує універсальної методики, придатної для вирішення всього комплексу завдань, які стосуються оцінки персоналу. Актуальність цієї проблеми у ЗОЗ підвищується зі зростанням рівня управлінської автономії в рамках нових форм організації діяльності медичного закладу [11].

Мета дослідження. Визначення можливостей застосування методів варіаційної статистики для оцінки діяльності медичного персоналу на сучасному етапі трансформації системи охорони здоров'я.

Матеріал та методи дослідження. На прикладі аналізу результатів роботи окремих лікарів, що фіксуються медичною інформаційною системою ЗОЗ, оцінювалися можливості застосування класичних статистичних методів, зокрема варіаційної статистики. Використовувалися історичний, бібліосемантичний та медико-статистичний методи.

Результати дослідження та їх обговорення. Система оцінки медичного персоналу, що створюється у закладі охорони здоров'я має на меті у кінцевому підсумку підвищення ефективності праці всіх категорій працівників та результативності медичного обслуговування. Вона дозволяє встановити відповідність показників діяльності встановленим вимогам та нормативам, допомагає виявити ті аспекти роботи медичного персоналу, що потребують корекції та поліпшення.

При оцінюванні ділових якостей медичного працівника можна орієнтуватися на високий рівень

знань, професіоналізм, самоорганізацію, комунікативні навички, емпатію, доброзичливість тощо.

Оцінку трудової поведінки рекомендують здійснювати за найбільш універсальними ознаками, що суттєво впливають на індивідуальну продуктивність праці, морально-психологічний клімат у колективі, колег, пацієнтів, а отже, на всю атмосферу трудового процесу і його практичні результати.

Існує класичний підхід кадрового менеджменту [2, 6, 7, 9, 12], який можна адаптувати для застосування у ЗОЗ для оцінки діяльності медичного персоналу. В основі методики оцінки лежить взаємозв'язок узгоджених показників трьох груп основних характеристик, що входять до комплексної оцінки персоналу: ділові й особистісні якості, трудова поведінка і результати діяльності (**рис. 1**).

Між трьома групами характеристик персоналу (діловими якостями, трудовою поведінкою та результатами виконання роботи) існує тісний зв'язок. Результати роботи (3 компонент) є найважливішим складником комплексної оцінки, оскільки, по-перше, надає певні уявлення про ділові якості працівника, і про його трудову поведінку, а по-друге, є свідченням досягнення індивідуальних і організаційних цілей [2, 6, 7, 9, 12]. Отже, у виборі головних критеріїв оцінки персоналу необхідно відштовхуватися від показників якості та обсягу медичної допомоги. Однак не рекомендується обмежуватися лише однією оцінкою результатів, якості медичної допомоги, оскільки різні медичні послуги можуть бути одержані за різних типів трудової поведінки, різноманітними діями та засобами. Отже, гарну якість медичного обслуговування можна забезпечити непомірно великими вкладенням часу, ресурсів та зусиль, що не буде відповідати завданням ЗОЗ щодо оптимізації медичної допомоги. Такі оцінки можуть бути проведені в рамках медико-економічного аналізу, економічних оцінок, яким повинен передувати статистичний аналіз.

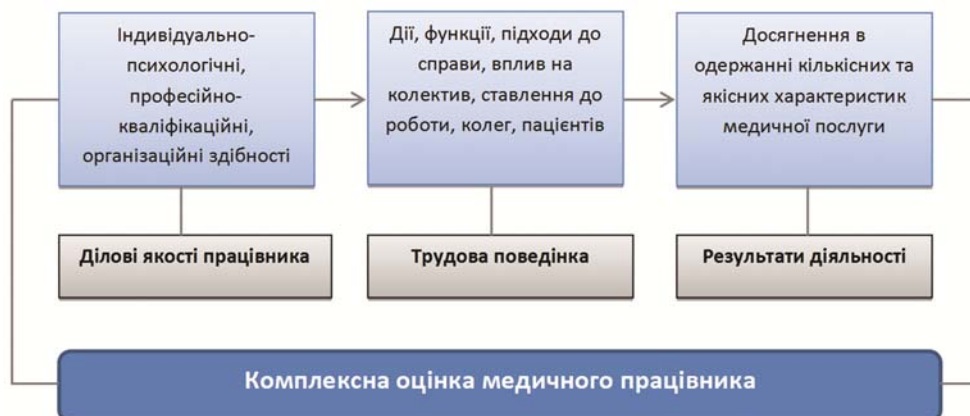


Рис. 1. Модель комплексної оцінки медичного працівника (адаптація для ЗОЗ за [2, 6, 7, 9, 12])

Розробка системи критеріїв оцінки діяльності персоналу вимагає застосування різних статистичних підходів. Якщо не має чіткого уявлення про методи обробки даних, то в результаті ми можемо не отримати бажаного результату. Тому під час розробки критеріїв оцінки діяльності персоналу необхідно застосовувати основні статистичні прийоми, зокрема методи описової та варіаційної статистики.

Критерії оцінки діяльності можуть бути представлені різними статистичними величинами – абсолютним, відносними та середніми. Абсолютні числа, можуть мати самостійне значення для характеристики об'єму та розмірів явища (3 запізнення на роботу, 8 робочих годин, 2 випадки внутрішньолікарняних інфекцій), а також слугувати основою для розрахунку похідних величин.

Проте, при аналізі роботи персоналу завжди виникає необхідність у порівнянні отриманих результатів, а порівняння абсолютних даних може призвести до помилкових висновків. В більшості випадків використання абсолютних величин є проміжною стадією для визначення похідних величин – відносних, як узагальнюючої характеристики явища за якісною ознакою та середніх показників – як узагальнюючої характеристики явища за кількісною ознакою [1, 8].

Середні величини широко використовуються для порівняння у часі, що дозволяє характеризувати найважливіші закономірності розвитку явища. Так, наприклад, закономірність змін навантаження на медичний персонал знаходить своє вираження в узагальнених показниках обсягу роботи, закономірностях динаміки (збільшення чи зменшення) кількості пролікованих хворих тощо. Дефекти роботи також знаходять свій прояв у середніх статистичних показниках.

Основними вимогами при розрахунку середньої величини є якісно однорідна сукупність та достатнє число спостережень. Якісно однорідна сукупність означає, що всі її одиниці належать до одного виду явища. Наприклад, число днів непрацездатності хворих за певною нозологічною формою, вік медичного персоналу, кількість звернень тощо. Змішування сукупностей, які визначаються різними якісними ознаками, призводить до розрахунку нетипових середніх величин. Таким чином, середні величини в статистиці тільки тоді можуть бути основою аналізу, коли відображають якісно однорідну сукупність. Наприклад, середня тривалість лікування у окремого спеціаліста повинна аналізуватися окремо для поліклінічного відділення, окремо для стаціонару, окремо для різних класів захворювань.

Окремі елементи (значення) сукупності однорідних за якісним складом предметів, явищ, параме-

трів є варіантами, а всю їх сукупність можна представити у вигляді варіаційного ряду, який є основою для визначення середніх величин [1].

До основних показників описової варіаційної статистики відносять: показники центру розподілу (середнє арифметичне, середнє гармонічне, середнє геометричне, моду, медіану та інші), показники розкиду даних стосовно центру – дисперсія, стандартне (середньоквадратичне) відхилення, інтерквартильний розмах, коефіцієнт варіації тощо [8].

Найчастіше при вивченні діяльності медичного персоналу використовується середня арифметична величина. Крім того, практичне застосування знаходять узагальнюючі описові характеристики варіативних ознак – мода і медіана. Медіану часто використовують для оперативних цілей в умовах постійного динамічного контролю за значенням окремого показника.

Міри центральної тенденції, як середня арифметична, так і медіана, повинні надаватися та аналізуватися з показниками розкиду даних, у першому випадку, як правило, це стандартне відхилення, у другому – інтерквартильний розмах.

У багатьох спостереженнях стандартне відхилення (standard deviation – SD) і стандартна помилка середнього (standard error of the mean – SE, часто позначається як m) використовуються для подання характеристик даних вибірки і пояснення результатів статистичного аналізу. Оскільки процес розрахунку SD і SE включає в себе різні статистичні підходи, кожний з них має своє значення. Стандартне відхилення вказує, наскільки точно середнє представляє дані вибірки, це дисперсія даних при нормальному розподілі. Стандартну помилку середнього доцільно використовувати для розрахунку довірчого інтервалу, який вказує на діапазон значень показника у генеральній сукупності з певним рівнем ймовірності, як правило використовується 95 % довірчий інтервал (95 % ДІ) [8, 14].

Наводимо приклад використання варіаційної статистики для аналізу тривалості лікування у лікарів поліклініки та стаціонару з приводу цукрового діабету (ЦД). Інформація була зібрана за допомогою інформаційної системи ЗОЗ. При аналізі первинних даних було з'ясовано, що вони мають нормальний розподіл. Загалом середня тривалість лікування з приводу ЦД у стаціонарах склала 10,3 (0,33) дні – середня арифметична та стандартне відхилення – M (SD) у поліклінічному відділі закладу 24,0 (2,72) дні. Різниця середніх величин – середньої тривалості лікування при цукровому діабеті між поліклінічним та стаціонарним відділенням окремого медичного закладу складає 13,7 дні з 95% ДІ (13,25 – 14,15) та набуває статистично

значущого рівня ($p < 0,001$). Це свідчить про те, що до стаціонару даного ЗОЗ потрапляють пацієнти переважно з важкими формами захворювання, обтяженими станами, яким оперативного надається необхідна допомога, а довготривале доліковування та динамічне спостереження за хворими здійснюється уже у поліклініці даного закладу.

Аналіз тривалості лікування при ЦД у різних лікарів стаціонару показав, при приблизно однаковій тривалості – варіація від 10,0 до 10,8 днів, є лікар стандартне відхилення показника у якого значно перевищує середній рівень і складає 10,4 (1,76), отже варіація середньої тривалості лікування хворих у даного лікаря дає підстави для подальшого аналізу його діяльності та з'ясування з чим це пов'язане – із станом здоров'я пацієнтів чи з невдалою організацією праці саме цього конкретного медичного працівника.

У системі контролю якості за роботою персоналу стандартне відхилення використовується як базовий елемент концепції шість сигм (Six Sigma). «Шість сигм» - це підхід до вдосконалення виробництва (медичного обслуговування) через пошук і виключення причин помилок або дефектів у процесах, через зосередження на критично важливих для споживача (пацієнта) вихідних параметрах. Ця концепція набула вжитку у фармацевтичній галузі, у логістиці медичних закладів, у боротьбі з внутрішньолікарняними інфекціями, лабораторних медичних обстеженнях тощо [5, 13]. На жаль ця практика активно реалізується за кордоном і не набула широкого вжитку у нас в країні. Для успішного впровадження системи «Шість сигм» у вітчизняній охороні здоров'я, необхідно виконання низки умов: існування у ЗОЗ потреби в інноваціях, прихильність керівництва та наявність підготовлених кадрів для реалізації такого завдання [5].

«Шість сигм» можна назвати більш складним методом статистичного аналізу у порівнянні з описовою статистикою. Іноді для оцінки діяльності медичного персоналу можна звернутися до більш складних інструментів статистичного аналізу. До основних з них відносяться: оцінка вірогідності розбіжностей показників, дисперсійний аналіз (ANOVA), кореляційно-регресійний аналіз тощо.

Висновки. Оцінка медичного персоналу є найважливішим компонентом управління, оскільки лише знання та вміння людей, їх узгоджені дії можуть забезпечити досягнення цілей закладу охорони здоров'я та ефективність медичного обслуговування.

Система оцінки медичного персоналу закладу охорони здоров'я, що ґрунтується на кількісному і статистичному підходах, має на меті у кінцевому підсумку підвищення ефективності праці всіх категорій працівників та результативності медичного обслуговування.

Оскільки оцінка діяльності медичного персоналу – це процес оцінювання виконання працівниками завдань, важливих для досягнення місії та цілей медичної організації, вона передбачає порівняння певних характеристик з відповідними еталонами, вимогами, параметрами. Найбільш адекватно це порівняння можна проводити статистичними методами, починаючи з засобів описової і варіаційної статистики, закінчуючи складними технологіями, на кшталт «Шість сигм».

В еру кількісного менеджменту, новітніх підходів до управління, коли широко застосовують математичні і статистичні методи, формалізовані оцінки діяльності медичного персоналу здатні сприяти підвищенню ефективності медичного обслуговування.

Перспективи подальших досліджень. Визначення найбільш ефективних статистичних методів для оцінки діяльності медичного персоналу.

References

1. Biostatystyka [Biostatistics]. Za zag red VF Moskalenka. K: Knyga pljus; 2009. 184 p. [Ukrainian]
2. Borisova EA. *Ocenka i attestacija personala* [Estimation and attestation of personnel]. Serija «Teorija i praktika menedzhmenta». SPb: Piter; 2002. 256 p. [Russian]
3. Dzhoj-Mettjuz D, Megginson D, Sjurte M. *Razvitie chelovecheskih resursov* [Development of human capitals]. 3-e izdanie. M: Eksmo; 2006. 432 p. [Russian]
4. Etapy vprovadzhenja reformy finansuvannja systemy ohorony zdorovja zakladamy PMD u 2018 roci: *Zbirka materialiv metodologichnoi pidtrymky dlja zakladiv PMD* [Stages of introduction of reform of financing of the system of health protection by establishments of primary medicare in 2018: Collection of materials of methodological support for establishments of primary medicare]. K: Proekt USAID «Pidtrymka reformy ohorony zdorovja»; 2018. 20 p. [Ukrainian]
5. Zjukov O, Djachuk D, Marhon I. *Sovremennye metody upravljenija kachestvom medicinskoj pomoshhi (konceptcija «shest sigm»)* [Modern methods of management by quality of medicare (conception is "six sigma-mesons")]. *Glavnyj vrach*. 2012; 5(133): 25-47. [Russian]
6. Kolot AM, Solomarskyj IO. *Motyvacija, stymuljuvannja j ocinka personalu* [Motivation, stimulation and estimation of personnel]: navch posibnyk. K: KNEU; 2008. 224 p. [Ukrainian]
7. Krushelnyska OV, Melnychuk DP. *Upravlinnja personalom* [Management a personnel]: Navchalnyj posibnyk. K: «Kondor»; 2003. 296 p. [Ukrainian]

8. Lang TA, Sesik M. *Kak opisivat statistiku v medicine* [How to describe statistics in medicine]. Rukovodstvo dlja avtorov, redaktorov i recenzentov. M: Prakticheskaja Medicina; 2011. 480 p. [Russian]
9. Magura MI, Kurbatova M.B. *Ocenka raboty personala. Podgotovka i provedenie attestacii* [Estimation of work of personnel. Preparation and realization of attestation]. M: Biznes-shkola «Intel-Sintez»; 2002. 176 p. [Russian].
10. *Nakaz MOZ Ukrainy № 1977 vid 31.10.2018 "Pro vnesennia zmin do Dovidnyka kvalifikatsiinykh kharakterystyk profesii pratsivnykiv*. Vypusk 78 «Okhrona zdorovia» ["About making alteration to reference Book of qualifying descriptions of professions of workers. Producing 78 "Health Protection"]. Available from: <http://moz.gov.ua/article/ministry-mandates/nakaz-moz-ukraini-vid-31102018--1977-provnesennja-zmin-do-dovidnika-kvalifikacijnih-harakteristik-profesij-pracivnykiv-vipusk-78-okhrona-zdorovja> [Ukrainian]
11. Rol' upravlinnja kadrovymy resursamy u pokrashhenni rezultativ dijalnosti systemy ohorony zdorovja [A role of management skilled resources is in the improvement of results of activity of the system of health protection Ukraine]. *Materialy Proektu JeS «Spryjannja reformi vtorynnoi medychnoi dopomogy v Ukraini»*. Kyiv; 2009. 72 p. [Ukrainian]
12. Vynogradskyj MD, Beljajeva SV, Vynogradska AM. *Upravlinnja personalom* [Management a personnel]. K: Centr navchalnoi literatury; 2006. 501 p. [Ukrainian]
13. Al-Qatawneh L, Abdallah AAA, Zalloum SSZ. Six Sigma Application in Healthcare Logistics: A Framework and A Case Study. *J Healthc Eng*. 2019; 2019: 9691568. doi:10.1155/2019/9691568
14. Lee DK, In J, Lee S. Standard deviation and standard error of the mean. *Korean J Anesthesiol*. 2015; 68(3): 220–3. PMID: 26045923. PMCID: PMC4452664. doi:10.4097/kjae.2015.68.3.220

УДК 614.2:311.14

ПРИМЕНЕНИЕ МЕТОДОВ ВАРИАЦИОННОЙ СТАТИСТИКИ ДЛЯ ОЦЕНКИ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ МЕДИЦИНСКОГО ПЕРСОНАЛА

*Крячкова Л. В., Махова И. Б.,
Борвинко Э. В., Козырь А. А.*

Резюме. В условиях реформирования здравоохранения, когда изменяются подходы к управлению медицинскими учреждениями с целью увеличения их автономии, возникает необходимость введения адекватной системы оценки медицинского персонала. Обязательная оценка медицинского персонала путем сравнения индивидуальных показателей эффективности с внешними целями является стандартной практикой во многих системах здравоохранения.

Исследование проведено с целью определения возможностей применения методов вариационной статистики для оценки деятельности медицинского персонала на современном этапе трансформации системы здравоохранения.

Оценивались возможности применения классических статистических методов, в частности вариационной статистики, на примере анализа результатов работы отдельных врачей, которые фиксируются медицинской информационной системой учреждений здравоохранения. Использовались исторический, библиосемантический и медико-статистический методы.

Эффективность системы здравоохранения достигается взаимодействием трех основных групп участников, а именно потребителей медицинских услуг (широких кругов населения), менеджеров здравоохранения и медицинских работников. Медицинский персонал способен работать таким образом, чтобы справедливо и эффективно реагировать на запросы населения для достижения как можно лучших результатов.

Определено, что основой системы оценки деятельности медицинского персонала, является взаимосвязь трех согласованных групп основных показателей: деловых, трудового поведения и результатов деятельности. Доказано, что изменения в системе здравоохранения, связанные с повышением ее эффективности, требуют использования статистических оценок количественных и качественных показателей работы медицинского персонала.

Оценка медицинского персонала предусматривает сравнение отдельных элементов их работы с соответствующими стандартами, требованиями, параметрами. Это сравнение может быть наиболее адекватно проведено статистическими методами, начиная со средств описательной и вариационной статистики, и заканчивая сложными методами, например, «Six Sigma».

Определено, что в эру количественного менеджмента, новых подходов к управлению, когда широко применяют математические и статистические методы, формализованные оценки деятельности медицинского персонала могут способствовать повышению эффективности медицинского обслуживания.

Ключевые слова: оценка деятельности медицинского персонала, количественный менеджмент, статистические методы.

UDC 614.2:311.14

**Application of Variable Statistics Methods for Assessing
the Medical Personnel Activity**

**Kriachkova L. V., Makhova I. B.,
Borvinko E. V., Kozyr A. A.**

Abstract. In the conditions of health care reform, when approaches to the management of medical institutions change in order to magnify their autonomy, there is a need to introduce an adequate system of assessing medical personnel activity. Mandated assessment of medical personnel by comparing individual performance averages to external targets is standard practice in many health care systems.

The purpose of the research was to study the possibilities of applying the methods of variation statistics to assessment of medical personnel at the present stage of transformation of the health care system.

Material and methods. The possibilities of using classical statistical methods, variation statistics were evaluated using the analysis of the results of work of medical staff which were recorded by the information system of medical institutions. Historical, bibliographic and medical statistical methods were also used.

Results and discussion. We found out that the basis of the medical personnel evaluation system is the interrelation of the three agreed groups of key indicators: business, labor behavior and performance. It is proved that changes in the health care system associated with improving its efficiency require the use of statistical estimates of quantitative and qualitative indicators of the work of medical personnel.

The system of medical personnel assessment in a health care institution, based on a statistic approach, has a purpose to ultimately increase the labor efficiency of all categories of workers and the effectiveness of health care.

The effectiveness of health system can be reached by cooperation of three main groups of participants, as follows medical service users (wide circle of population), health system managers and medical personnel. It is medical personnel who are able to work the way they can react on population's requests fairly and effectively to get the best result.

Assessment of medical staff provides for the comparison of certain elements of their work with the relevant standards, requirements, and parameters. This comparison can be most adequately carried out by statistical methods, starting with means of descriptive and variation statistics, and ending with complex technologies, for example, «Six Sigma». The «Six Sigma» is methodological improvement developed in the manufacturing industry and has been applied to healthcare. This concept provides a quality management system with many useful tools for managing quality.

Conclusions. The study has showed that in the era of quantitative management, new approaches to management, when mathematical and statistical methods are widely used, formalized assessments of the activities of medical personnel can contribute to improving the efficiency of medical care.

Keywords: assessment of medical personnel, quantitative management, statistical methods.

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

Стаття надійшла 29.03.2019 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs04.04.177

УДК 616.314-002-035.12/14-03:686.118

Заболотний Т. Д., Дутко Г. З., Виноградова О. М.

ДИНАМІКА МІКРОБІОЦЕНОЗУ РОТОВОЇ ПОРОЖНИНИ РОЗУМОВО ВІДСТАЛИХ ДІТЕЙ З ОСНОВНИМИ СТОМАТОЛОГІЧНИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ В ПРОЦЕСІ ЇХ КОРЕКЦІЇ

**Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького,
Україна**

olenka.vynogradova@gmail.com

Зростання поширеності захворювань твердих тканин зубів та пародонта пов'язують зі складністю їх етіології та патогенезу, численністю чинників, що їх викликають та дефіцитом ефективних сучасних схем первинної та вторинної профілактики. Значною мірою це стосується особливої категорії пацієнтів - дітей із ментальними розладами. У високою зв'язку з розповсюдженістю стоматологічних захворювань, зниженням імунітету та складністю надання стоматологічної допомоги дітям із розумовою відсталістю найбільш ефективним заходом для збереження функції зубо-щелепного апарату є профілактика стоматологічних захворювань. Результати стоматологічного обстеження та лабораторних досліджень дітей із зниженням інтелекту дозволили нам розробити комплекс лікувально-профілактичних заходів, спрямованих на попередження розвитку захворювань тканин порожнини рота у даної категорії дітей з урахуванням ступеня когнітивного дефіциту. 55 розумово відсталих дітей склали основну групу, де був застосований розроблений комплекс лікувально-профілактичних заходів. Особливість цього комплексу полягає в наданні переваги індивідуальній гігієні порожнини рота даного контингенту дітей з врахуванням зниження їх інтелекту. Запропонований нами метод включає в себе первинну та вторинну профілактику як захворювань твердих тканин порожнини рота, так і захворювань тканин пародонта. У 50 ментально хворих дітей із захворюваннями твердих тканин зубів та тканин пародонта, які склали контрольну

групу, лікувально-профілактичні заходи проводились згідно „Протоколів МОЗ України надання медичної допомоги” за спеціальністю „Стоматологія дитячого віку”. Результати досліджень демонструють, що у дітей основної групи у всі терміни спостереження процентний склад біотопу ротової порожнини змінювався у позитивному напрямку. У найближчі терміни спостереження (через 1 місяць) зафіксовано значне збільшення кількості представників резидентної мікрофлори порожнини рота та зменшення патогенної мікрофлори. У дітей групи контролю спостерігали позитивну динаміку мікробіоценозу тільки у найближчі терміни після традиційного лікування. У віддалені терміни динаміка мікробного пейзажу збільшувалася у негативному напрямку (6 місяців після лікування) та досягала межі вихідних даних через 12 місяців, що свідчить про неадекватність традиційного лікування. Позитивна динаміка мікробного пейзажу порожнини рота у розумово відсталих дітей із карієсом та хронічним катаральним гінгівітом свідчить про ефективність дії лікувального комплексу з урахуванням ступеня нормалізації біоценозу, що підтверджується позитивними якісними змінами твердих тканин зубів та тканин пародонта у найближчі та віддалені терміни спостереження.

Ключові слова: діти з розумовою відсталістю, захворювання твердих тканин зубів, захворювання тканин пародонта, лікувально-профілактичний комплекс.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дане дослідження є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри терапевтичної стоматології факультету післядипломної освіти Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького «Екологія та пародонт. Взаємозв'язок захворювань пародонта та загальносоматичної патології. Дисфункції скронево-нижньощелепового суглобу», № державної реєстрації 0114U000112.

Вступ. За даними ВООЗ, розповсюдженість захворювань твердих тканин зубів та тканин пародонта у дітей та підлітків залишається високою [2, 8, 10] Зростання поширеності даних захворювань пов'язують зі складністю їх етіології та патогенезу, численністю чинників, що їх викликають та дефіцитом ефективних сучасних схем первинної та вторинної профілактики [6, 7]. Особливо актуальною ця проблема є для специфічної категорії пацієнтів - дітей із ментальними розладами [1].

У високою зв'язку з розповсюдженістю стоматологічних захворювань, зниженням імунітету та складністю надання стоматологічної допомоги дітям із розумовою відсталістю найбільш ефективним заходом для збереження функції зубощелепного апарату є профілактика стоматологічних захворювань. Вона здійснюється шляхом формування психологічної мотивації до її реалізації та диференційованими підходами до профілактики та лікування карієсу зубів і захворювань тканин пародонта в залежності від ступеня зниження інтелекту. Вирішення цієї проблеми можливе за умови розробки ефективних способів лікування та профілактики карієсу зубів та захворювань тканин пародонта відповідно до етіологічних та патогенетичних чинників захворювання.

Мета дослідження - оцінка ефективності розробленої схеми профілактики та лікування карієсу та хронічного катарального гінгівіту у розумово відсталих дітей.

Матеріал та методи дослідження. Результати стоматологічного обстеження та лабораторних досліджень дітей із зниженням інтелекту дозволили нам розробити комплекс лікувально-профілактичних заходів, спрямованих на попередження розвитку та лікування захворювань тканин порожнини рота у даної категорії дітей з урахуванням ступеня когнітивного дефіциту. 55 розумово відсталих дітей склали основну групу, де був застосований розроблений комплекс лікувально-профілактичних заходів. Особливість цього комплексу полягає в наданні переваги індивідуальній гігієні порожнини рота даного контингенту дітей з врахуванням зниження їх інтелекту [4].

Запропонований нами алгоритм включає в себе первинну та вторинну профілактику як захворю-

вань твердих тканин порожнини рота, так і захворювань тканин пародонта.

Первинна профілактика включала проведення таких заходів: професійна гігієна порожнини рота; гігієнічне навчання та виховання батьків та дітей; герметизацію фісур молярів та премолярів; ремінералізація твердих тканин постійних зубів для підвищення карієс резистентності емалі.

Вторинна профілактика включала в себе: лікування карієсу зубів та його ускладнень; лікування запальних змін в тканинах пародонта.

Для індивідуальної гігієни порожнини рота рекомендували зубну пасту з протизапальною дією «Colgate Herbal» та фторвмісні зубні пасту «Aquafresh 3 Fresh Minty» (1400ppm), «Blend-a-Med Complete + Herbal» (1450ppm).

Зубна паста «Colgate Herbal» володіє протизапальною та бактерицидною діями завдяки вмісту екстрактів ромашки, шавлії, мирту, евкаліпту. «Aquafresh 3 Fresh Minty» - містить 0,306% (1400ppm) фторидів, має протизапальну дію. «Blend-a-Med Complete + Herbal» зубна паста, що містить активні системи: 5% аніон пірофосфат 0,32% фториду натрію (1450ppm), 0,28% триклозану, екстракти рослин – меліси, ромашки, розмарину, шавлії. Забезпечує антибактеріальну, протизапальну дію. Дітям основної групи рекомендували полокання порожнини рота вітчизняним лікувально-профілактичним зубним еліксіром «Лізоумукоїд», до складу якого входять лізоцим, детергент цетавлон, інгібітор протеаз овомукоїд та рибофлавін.

У 50 ментально хворих дітей із захворюваннями твердих тканин зубів та тканин пародонта, які склали контрольну групу, лікувально-профілактичні заходи проводились згідно «Протоколів МОЗ України надання медичної допомоги» за спеціальністю «Стоматологія дитячого віку».

Оцінка результатів лікування у групах спостереження проводилась через 1 місяць після закінчення повного курсу лікувально-профілактичних заходів та у віддалені терміни – через 6 та 12 місяців.

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

Для об'єктивної оцінки ступеня достовірності результатів досліджень проведена статистична обробка отриманих даних з використанням загально-

прийнятих методів варіаційної статистики за допомогою персонального комп'ютера Pentium II з застосуванням пакета статистичних програм «Statgraphic 2.3» і «Microsoft Excel 2000». Статистичну обробку отриманих результатів проводили, обчислюючи середню арифметичну величину (M), середнє квадратичне відхилення (σ), середню похибку (m). Ступінь достовірності (p) отриманих результатів визначали за t -критерієм Стюдента.

Результати дослідження та їх обговорення.

Згідно з сучасними уявленнями щодо причин розвитку захворювань тканин порожнини рота одним із напрямків їх профілактики та лікування є зниження мікробного обміненія порожнини рота, а також вплив на захисні механізми організму, які регулюють кількісний та якісний склад ендогенної мікрофлори [3, 5, 9]. Враховуючи обтяжений психоневрологічний статус дітей, при розробленні схем індивідуальної гігієни мотиваційний підхід встановлювався у співпраці з психіатром та педіатром.

Результати досліджень демонструють, що у дітей основної групи у всі терміни спостереження процентний склад біотопу ротової порожнини змінювався у позитивному напрямку. У найближчі терміни спостереження (через 1 місяць) зафіксовано значне збільшення кількості представників резидентної мікрофлори порожнини рота: кількість лактобактерій зросла у 3 рази (з $29,17 \pm 6,13\%$ перед застосуванням схеми лікувально-профілактичних заходів до $87,32 \pm 4,49\%$ після її застосування, $p < 0,01$); кількість мікрококів-продуцентів каталази зросла у 3,6 рази, а відсотковий склад *Str. salivarius* – аутохтонного мікроорганізму ротової рідини та слизових оболонок, збільшився у 2,6 рази, $p < 0,01$. Протилежну картину спостерігали із аеробною патогенною мікрофлорою: через 1 місяць після лікувально-профілактичних заходів у мікробіоценозі ротової порожнини дітей основної групи зафіксовано зниження у 3,6 рази бактерій основного карієсогенного виду *Str. mutans* (з $79,17 \pm 5,48\%$ до $22,20 \pm 5,60\%$, $p < 0,01$); відсоток *Str. sanguis* знизився у 2,4 рази із достовірністю $p < 0,01$.

Позитивним результатом застосування розробленого лікувально-профілактичного комплексу стало суттєве зменшення у біотопі порожнини рота анаеробних патогенних бактерій роду *Peptostreptococcus* і родини *Bacteroidaceae*: кількість пептострептококів знизилась у 2,7 рази, бактероїдів – у 3,3 рази, $p < 0,01$. У найближчі терміни спостереження зафіксовано зменшення кількості бактерій – етіологічних агентів гнійно-запальних процесів: *Str. pyogenes* у 4 рази (з $62,50 \pm 6,53\%$ до $15,64 \pm 4,87\%$, $p < 0,01$) та *S. aureus* у 2,5 рази (з $70,83 \pm 6,13\%$ до $27,89 \pm 6,05\%$, $p < 0,01$).

Значне зменшення відсотку мікроорганізмів, присутність яких вказує на глибокі порушення

орального мікробіому – *E. coli* у 3,9 рази, ентеробактерій у 3,8 рази, грибів роду *Candida* у 3,4 рази, свідчать про нормалізацію мікробіоценозу ротової порожнини розумово відсталих дітей основної групи внаслідок застосування розробленої схеми лікувально-профілактичних заходів.

Через 6 місяців після використання алгоритму лікувально-профілактичних заходів у дітей основної групи відзначали подальше поступове зменшення патогенної мікрофлори при зростанні відсотку симбіотної. Так, вміст карієсогенного виду *Str. mutans* зменшився з $79,17 \pm 5,48\%$ до $14,34 \pm 4,72\%$, *Str. sanguis* з $62,50 \pm 6,53\%$ до $16,85 \pm 5,05\%$, $p < 0,01$. Зафіксовано достовірне зниження пептострептококів у 3,6 рази, бактероїдів – у 3,5 рази. Відсоткова кількість гнійних стрептококів зменшилась у 4,5 рази, золотистого стафілококу – у 3,6 рази, $p < 0,01$. У біотопі порожнини рота дітей основної групи через півроку після лікування досліджували значне зниження мікробного обміненія *E. coli* у 3,5 рази з $38,33 \pm 6,55\%$ до $10,81 \pm 3,02\%$, *Enterobacteriaceae spp.* у 3 рази з $32,50 \pm 6,31\%$ до $10,72 \pm 3,17\%$, грибів роду *Candida* у 4,6 рази з $79,17 \pm 7,42\%$ до $17,24 \pm 5,09\%$, $p < 0,01$, що засвідчувало ефективність розробленої схеми лікувально-профілактичних заходів.

Через 1 рік після лікування у дітей основної групи спостерігали подальшу нормалізацію мікробіоценозу порожнини рота. Відсоток резидентної мікрофлори складав: *Lactobacillaceae* – $70,26 \pm 6,16\%$ проти $29,17 \pm 6,13\%$, *Micrococcus spp.* – $72,28 \pm 6,03\%$ проти $20,83 \pm 5,47\%$, $p < 0,01$. Як позитивний результат схеми лікувально-профілактичних заходів, простежувалось зниження карієсогенної та пародонтопатогенної мікрофлори: кількість *Str. mutans* зменшилась з $79,17 \pm 5,48\%$ до $29,22 \pm 4,72\%$, *Str. sanguis* з $62,50 \pm 6,53\%$ до $29,54 \pm 6,15\%$, $p < 0,01$; *Peptostreptococcus* – з $66,67 \pm 6,36\%$ до $31,12 \pm 6,55\%$, *Bacteroidaceae spp.* – з $66,67 \pm 6,36\%$ до $31,12 \pm 6,55\%$. У віддалені терміни спостереження спостерігали незначне зростання грибової мікрофлори, що може бути пов'язано з імуносупресивною терапією, яку приймають діти з когнітивним дефіцитом.

У дітей групи контролю спостерігали позитивну динаміку мікробіоценозу тільки у найближчі терміни після традиційного лікування. У віддалені терміни динаміка мікробного пейзажу збільшувалася у негативному напрямку (6 місяців після лікування) та досягала межі вихідних даних через 12 місяців: патогени *Peptostreptococcus* та *Bacteroidaceae spp.* зустрічались у $62,51 \pm 6,85\%$ та $60,42 \pm 6,92\%$ випадків відповідно, ($p < 0,01$), *Str. mutans* – у $74,54 \pm 6,16\%$, *Str. sanguis* – у $69,48 \pm 7,07\%$ випадків, $p < 0,01$. Проте у віддалені терміни лікування спостерігали зниження симбіотної мікрофлори у біотопі порожнини рота дітей контрольної групи. Ці дані свідчать про

низьку ефективність традиційного лікування карієсу та захворювань тканин пародонта у особливій категорії дітей – дітей із зниженням інтелекту.

Таким чином, позитивна динаміка мікробного пейзажу порожнини рота у розумово відсталих дітей із карієсом та хронічним катаральним гінгівітом свідчить про ефективність дії лікувального комплексу з урахуванням ступеня нормалізації біоценозу, що підтверджується позитивними якісними змінами твердих тканин зубів та тканин пародонта. Результати проведених досліджень щодо лікування та профілактики основних стоматологічних захворювань у дітей із зниженням інтелекту узгоджуються з даними авторів Афанасьєвої Л.Р. та Прохно О.І., які досліджували дану тему [1, 11].

Висновок. Для покращення стоматологічного статусу дітей із ментальними вадами потрібна ком-

плексна система лікувально-профілактичних заходів, яка буде враховувати як загальний соматичний статус, так і ступінь зниження інтелекту. Результати дослідження свідчать, що застосування запропонованої схеми комплексного лікування сприяло нормалізації мікробіоценозу ротової порожнини, що позитивно вплинуло на клінічний перебіг захворювань твердих тканин зубів і пародонта та сприяло покращенню як у найближчі, так і у віддалені терміни спостереження.

Перспективи подальших досліджень. Враховуючи факт інтеграції мікробіоценозу та імунологічного статусу порожнини рота, в подальшому планується дослідити, як корекція біоценозу відобразилась на імунологічних показниках ротової рідини розумово відсталих дітей.

References

1. Afanaseva LR. *Otsenka klinicheskogo sostoyaniya i vozmozhnostey profilaktiki zabolevaniy tkaney periodonta u detey s narusheniem razvitiya intellekta* [Evaluation of the clinical status and possibilities for the prevention of periodontal tissue diseases in children with intellectual disabilities]. Abstr. PhD. (Med.). SPb, 2000. 19 p. [Russian]
2. Bezvushko EV, Mykychak IV. *Vzayemozv'yazok kariyesu zubiv iz somatichnoyu patolohiyeyu v ditey, yaki prozhyvayut u rayonakh, riznykh za ekolohichnoyu sytuatsiyeyu* [Interrelation of caries of teeth with somatic pathology in children living in districts different in the ecological situation]. *Ukrainsky stomatolohichnyy almanakh*. 2012; 4: 115–7. [Ukrainian]
3. Bezrukova IV. *Mikrobiologicheskie i immunologicheskie aspekty parodontita* [Microbiological and immunological aspects of periodontitis]. *Parodontologiya*. 2000; 33: 3–7, 21–3. [Russian]
4. Bokaya VG. *Samokontroliruemaya gigiena polosti rta – effektivnyy sposob profilaktiki stomatologicheskikh zabolevaniy* [Self-controlled oral hygiene - an effective way to prevent dental diseases]. *Stomatologiya dlya vsekh*. 2000; 3: 17–9. [Russian]
5. Borovskiy EV, Leontev VK. *Biologiya polosti rta* [Oral cavity biology]. M: Meditsina; 1991. 304 p. [Russian]
6. Smolyar NI, Leus PA, Bezvushko EV, Luchynskyy MA, Chukhray NL. *Vyznachennya osnovnykh chynnykiv ryzyku nedostatnoyi efektyvnosti profilaktyky kariyesu zubiv i zakhvoryuvan parodonta za Yevropeyskymy indykatoramy stomatolohichnoho zdorov'ya* [Determination of the main risk factors for inadequate prevention of dental caries and periodontal diseases by European indicators of dental health]. *Novyny stomatolohiyi*. 2014. № 3. 86–90. [Ukrainian]
7. Voevoda OO. *Klinichna efektyvnist kompleksnoyi profilaktyky karioznykh urazhen zubiv u ditey* [Clinical efficacy of complex prevention of carious lesions of teeth in children]. *Visnyk problem biolohiyi i medytsyny*. 2012; 4(2): 225–8. [Ukrainian]
8. Ivanov VS. *Stomatolohichna zakhvoryuvanist ditey doshkilnoho ta molodshoho shkilnoho viku m. Odesa (chastyna 1)* [Dental morbidity of children of preschool and junior school age in Odessa (part 1)]. *Visnyk stomatolohiyi*. 2013; 1: 121–5. [Ukrainian]
9. Voloshina IM, Chesnokova MG, Romanov AA, Prudnikov LR. *Izuchenie mikrobiotsenoza rotovoy polosti detey na fone razlichnoy aktivnosti karioznogo protsessa* [The study of the microbiocenosis of the oral cavity of children against the background of various activities of the carious process]. *Sbornik nauchnoy ctatey II regionalnoy nauchno-prakticheskoy konferentsii s mezhdunaronym uchastiem po detskoj stomatologii*. Khabarovsk; 2012: 50–3. [Russian]
10. Kaminska TM. *Retrospektyvni doslidzhennya sotsialno-higienichnykh aspektiv zdorov'ya shkolyariv* [Retrospective studies of social and hygienic aspects of schoolchildren's health]. *Megdunarodnyy zhurnal pedyatriy, akusherstva y hynekolohyy*. 2014; 5(2): 5–9. [Ukrainian]
11. Prokhno OI. *Kompleksna profilaktyka stomatolohichnykh zakhvoryuvan u ditey z psikhonevrolozhichnyimi vadamy* [Comprehensive prophylaxis of dental diseases in children with psycho-neurological defects]. Abstr. PhD. (Med.). K; 2007. 24 p. [Ukrainian]

УДК 616.314-002-035.12/14-03:686.118

ДИНАМИКА МИКРОБИОЦЕНОЗА РОТОВОЙ ПОЛОСТИ УМСТВЕННО ОТСТАЛЫХ ДЕТЕЙ С ОСНОВНЫМИ СТОМАТОЛОГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ В ПРОЦЕССЕ ИХ КОРРЕКЦИИ

Заболотный Т. Д., Дутко Г. З., Виноградова Е. Н.

Резюме. Увеличение распространенности заболеваний твердых тканей зубов и пародонта связывают со сложностью их этиологии и патогенеза, многочисленностью факторов, которые их вызывают, и

дефицитом эффективных современных схем первичной и вторичной профилактики. В значительной степени это касается особой категории пациентов - детей с ментальными расстройствами. В связи с распространенностью стоматологических заболеваний, снижением иммунитета и сложностью оказания стоматологической помощи детям с умственной отсталостью, наиболее эффективной мерой для сохранения функции зубо-челюстного аппарата является профилактика стоматологических заболеваний. Результаты стоматологического обследования и лабораторных исследований детей со снижением интеллекта позволили нам разработать комплекс лечебно-профилактических мероприятий, направленных на предупреждение развития заболеваний тканей полости рта у данной категории детей с учетом степени когнитивного дефицита. 55 умственно отсталых детей составили основную группу, где был применен разработанный комплекс лечебно-профилактических мероприятий. Особенность этого комплекса заключается в предпочтении индивидуальной гигиене полости рта данного контингента детей с учетом снижения интеллекта. Предложенный нами метод включает в себя первичную и вторичную профилактику как заболеваний твердых тканей полости рта, так и заболеваний тканей пародонта. У 50 ментально больных детей с заболеваниями твердых тканей зубов и тканей пародонта, которые составили контрольную группу, лечебно-профилактические мероприятия проводились согласно «Протоколов МОЗ Украины оказания медицинской помощи» по специальности "Стоматология детского возраста". Результаты исследований показывают, что у детей основной группы во все сроки наблюдения процентный состав биотопы ротовой полости менялся в положительном направлении. В ближайшие сроки наблюдения (через 1 месяц) зафиксировано значительное увеличение количества представителей резидентной микрофлоры полости рта и уменьшения патогенной микрофлоры. У детей группы контроля наблюдали положительную динамику микробиоценоза только в ближайшие сроки после традиционного лечения. В отдаленные сроки динамика микробного пейзажа увеличивалась в отрицательном направлении (6 месяцев после лечения) и достигала границ исходных данных через 12 месяцев, что свидетельствует о неадекватности традиционного лечения. Положительная динамика микробного пейзажа полости рта у умственно отсталых детей с кариесом и хроническим катаральным гингивитом свидетельствует об эффективности действия лечебно-профилактического комплекса с учетом степени нормализации биоценоза, что подтверждается положительными качественными изменениями твердых тканей зубов и тканей пародонта в ближайшие и отдаленные сроки наблюдения.

Ключевые слова: дети с умственной отсталостью, заболевания твердых тканей зубов, заболевания тканей пародонта, лечебно-профилактический комплекс.

UDC 616.314-002-035.12/14-03:686.118

Dynamics of Microbiocenosis of the Oral Cavity of Mentally Retarded Children with Major Dental Diseases in the Course of their Correction

Zabolotny T., Dutko H., Vynogradova O.

Abstract. The increase in the prevalence of diseases of hard tissues of teeth and periodontium is associated with the complexity of their etiology and pathogenesis, the number of factors that cause them and the lack of effective modern schemes of primary and secondary prevention. To a large extent this relates to a special category of patients, that is children with mental disorders. In high connection with the prevalence of dental diseases, reduced immunity and the complexity of providing dental care to children with mental retardation, the most effective measure for the maintenance of the function of the tooth-resting apparatus is the prevention of dental diseases. The results of stomatological examination and laboratory studies of children with intellectual decline allowed us to develop a set of treatment and prevention measures aimed at preventing the development of diseases of the tissues of the oral cavity in this category of children, taking into account the degree of cognitive deficits.

Material and methods. 55 mentally retarded children were the main group, where the developed complex of medical and preventive measures was applied. The peculiarity of this complex is to give preference to the individual oral hygiene of the given contingent of children, taking into account the reduction of their intelligence. The developed method includes primary and secondary prevention as diseases of hard tissues of the oral cavity, as well as diseases of periodontal tissues. In 50 mentally ill children with diseases of hard tissues of teeth and periodontal tissues, which formed a control group, treatment and prophylactic measures were carried out in accordance with "Protocols of the Ministry of Health of Ukraine providing medical care" in the specialty "Dentistry of childhood".

Results and discussion. The obtained results showed that the percentage of the biotope composition of the oral cavity changed in a positive direction in children of the main group, in all terms of observation. In the

nearest terms of observation (after 1 month) there was a significant increase in the number of representatives of the resident microflora of the oral cavity and reduction of the pathogenic microflora. In the control group, the positive dynamics of microbiocenosis was observed only in the shortest time after the traditional treatment. In the long run, the dynamics of the microbial landscape increased in the negative direction (6 months after treatment) and reached the limits of the initial data in 12 months, which indicates the inadequacy of traditional treatment.

Conclusions. Positive dynamics of microbial landscape of the cavity of the mentally retarded children with caries and chronic catarrhal gingivitis testifies to the effectiveness of the treatment complex taking into account the degree of biocenosis normalization. The latter is confirmed by positive qualitative changes of hard tissues of teeth and periodontal tissues in the nearest and long terms of observation.

Keywords: children with mental retardation, diseases of hard tissues of teeth, periodontal tissue diseases, therapeutic and prophylactic complex.

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

Стаття надійшла 12.03.2019 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs04.04.183

УДК 617.52[53:616.9-002]:57.083.3

Кабанова А.А.

ПОКАЗАТЕЛИ ИММУННОГО СТАТУСА ПАЦИЕНТОВ С ИНФЕКЦИОННО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ЧЕЛЮСТНО-ЛИЦЕВОЙ ОБЛАСТИ И ШЕИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ РАСПРОСТРАНЕННОСТИ ПРОЦЕССА

Витебский государственный медицинский университет,
Республика Беларусь

arinakabanova@mail.ru

Инфекционно-воспалительные процессы челюстно-лицевой области и шеи сопровождаются мобилизацией и активацией факторов защиты, как в зоне инфицирования, так и в организме в целом, то есть вовлекаются механизмы местной и общей резистентности.

Цель исследования – провести анализ изменений показателей иммунного статуса пациентов с инфекционно-воспалительными заболеваниями челюстно-лицевой области и шеи в зависимости от распространенности процесса.

Материалы и методы. Пациенты с инфекционно-воспалительными процессами челюстно-лицевой области и шеи (198 человек) были разделены на 4 подгруппы: 1 подгруппа – пациенты с острым гнойным одонтогенным периоститом челюсти, 2 подгруппа – пациенты с острым гнойным одонтогенным остеомиелитом челюсти, осложненным флегмоной одного клетчаточного пространства, 3 подгруппа – пациенты с острым гнойным одонтогенным остеомиелитом челюсти, осложненным флегмоной нескольких клетчаточных пространств, 4 подгруппа – пациенты с острым гнойным одонтогенным остеомиелитом нижней челюсти, осложненным флегмоной дна полости рта. Комплексная оценка иммунного статуса проведена на основе результатов иммунограммы крови.

Результаты. При сравнении показателей иммунограммы пациентов с острыми одонтогенными инфекционно-воспалительными заболеваниями различной распространенности и здоровых лиц выявлены существенные отличия, как в начале, так и при завершении лечения.

Заключение. Более выраженные отклонения от показателей здоровых лиц отмечены в подгруппах пациентов с более распространенными процессами.

Ключевые слова: иммунограмма, инфекционно-воспалительные заболевания, челюстно-лицевая область.

Введение. Инфекционно-воспалительные процессы (ИВП) челюстно-лицевой области и шеи сопровождаются мобилизацией и активацией факторов защиты, как в зоне инфицирования, так и в организме в целом, то есть вовлекаются механизмы местной и общей резистентности. Ряд исследователей посвятил свои работы определению состояния иммунитета у пациентов с одонтогенными инфекционно-воспалительными заболеваниями челюстно-лицевой области и шеи [6]. По данным некоторых авторов защитные механизмы организма запускаются только после хирургической обработки инфекционно-воспалительного очага за счет усиленного всасывания бактериальных токсинов, а также за счет самого операционного стресса. У пациентов с инфекционно-воспалительным процессом имеется иммунодефицит гуморального и клеточного звена [4].

Отмечен иммунный дисбаланс в гуморальном звене иммунитета с увеличением содержания В-лимфоцитов у пациентов с инфекционно-воспалительными заболеваниями челюстно-лицевой области, а также развитием дисиммуноглобулинемии и достоверным увеличением уровня сывороточных иммуноглобулинов классов IgA, IgM, IgG. Наряду с этим отмечено существенное угнетение функции Т-клеточного звена иммунитета, выразившееся снижением общего количества Т-лимфоцитов (CD3+). Большое значение в течение инфекционного процесса имеют моноциты/макрофаги, нейтрофилы, базофилы, тучные клетки и эозинофилы [5]. Установлено, что у пациентов с инфекционно-воспалительными заболеваниями челюстно-лицевой области по сравнению с показателями здоровых лиц достоверно увеличено число лимфоцитов, снижено относительное и абсолютное число CD3+, CD4+-лимфоцитов и абсолютное число CD8+, CD16+, иммунорегуляторный индекс [1].

Факторы врожденного иммунитета первыми включаются в борьбу в начале агрессии инфекци-

онного агента [7]. Клеточная резистентность обеспечивается фагоцитами: макрофагами – моноцитами и микрофагами – нейтрофилами. Нейтрофилы составляют центральную линию защиты против многих бактерий [9]. Таким образом, не смотря на значительное число исследований иммунного статуса пациентов с инфекционно-воспалительными заболеваниями челюстно-лицевой области и шеи, полученные результаты часто противоречивы, на сегодняшний день отсутствуют систематизированные данные о нарушениях иммунного статуса в зависимости от локализации процесса, при его распространении на одно или несколько клетчаточных пространств.

Цель исследования – провести анализ изменений показателей иммунного статуса пациентов с инфекционно-воспалительными заболеваниями челюстно-лицевой области и шеи в зависимости от распространенности процесса.

Материал и методы исследования. Проведено комплексное обследование 198 пациентов с ИВП челюстно-лицевой области и шеи, проходивших стационарное лечение в отделении челюстно-лицевой хирургии УЗ «Витебская областная клиническая больница» в период с 2010 по 2018 годы и 50 практически здоровых лиц. Критериями включения пациентов в исследование были: диагноз – острый одонтогенный ИВП челюстно-лицевой области; возраст старше 18 лет; наличие добровольного информированного согласия на участие в исследовании. Критериями исключения являлись: возраст меньше 18 лет; беременность; сопутствующие заболевания в стадии обострения; присутствие в анамнезе злоупотребления алкоголя и употребления наркотических средств; отсутствие добровольного информированного согласия.

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).

Группа пациентов была разделена на 4 подгруппы: 1 подгруппа (40 человек) – пациенты с острым гнойным одонтогенным периоститом челюсти, 2 подгруппа (96 человек) – пациенты с острым гнойным одонтогенным остеомиелитом челюсти, осложненным флегмоной одного клетчаточного пространства, 3 подгруппа (36 человек) – пациенты с острым гнойным одонтогенным остеомиелитом челюсти, осложненным флегмоной нескольких клетчаточных пространств, 4 подгруппа (26 человек) – пациенты с острым гнойным одонтогенным остеомиелитом нижней челюсти, осложненным флегмоной дна полости рта.

Комплексная оценка иммунного статуса проведена на основе результатов иммунограммы крови, выполненной дважды: в первый день и при завершении лечения пациентов. Определены следующие показатели: Т-лимфоциты (CD3+), субпопуляции Т-лимфоцитов CD3+CD4+ и CD3+CD8+, соотношение CD3+CD4+/CD3+CD8+, В-лимфоциты (CD19+), иммуноглобулины А, М, G (IgA, IgM, IgG), иммунные комплексы (ИК), фагоцитарный индекс (ФИ), фагоцитарное число (ФЧ). Фенотип лимфоцитов определяли методом проточной цитофлуориметрии на цитометре «Cytomix FC 500», США. Использовали моноклональные антитела производства «Introgen Corporation», «Life technologies Corporation», «Beckman Coulter», США. Иммуноглобулины IgA, IgM, IgG в сыворотке крови определяли иммуноферментным методом с использованием фотометра универсального «Витязь Ф300» (Беларусь) и наборов ИФА производства Вектор-Бест, Россия [3]. Лечебные мероприятия у пациентов с ИВП челюстно-лицевой области были комплексными и включали хирургическое и медикаментозное лечение [8]. Полученные данные подвергались статистической обработке с помощью пакета прикладных таблиц «Statistica 10.0» и «Excel» [2].

Результаты исследования и их обсуждение.

Для оценки изменений иммунного статуса при развитии инфекционно-воспалительного заболевания выполнен анализ показателей иммунограммы пациентов в сравнении со здоровыми лицами, что представлено в **таблице 1**.

В первый день наблюдения между показателями иммунограммы пациентов и здоровых лиц выявлены статистически значимые отличия. При развитии инфекционно-воспалительного заболевания отмечено повышение уровня лимфоцитов: p (CD3+) < 0,001, p (CD3+CD25+) < 0,001, p (CD3 + CD4+) < 0,001, p (CD3+CD8+)=0,02. Повышается уровень IgA (p =0,008), увеличивается количество ИК (p <0,001), снижается ФИ (p <0,001).

Полученные данные указывают на закономерное увеличение иммунных комплексов, активизацию клеточного звена иммунитета, повышение уровня IgA в сыворотке крови при развитии инфекционно-воспалительного процесса челюстно-лицевой области и шеи одонтогенной этиологии. При этом сниженный относительно показателей здоровых лиц фагоцитарный индекс может указывать на нарушение в системе врожденного клеточного иммунитета и являться фактором риска развития и прогрессирования воспалительного процесса.

В пробе 2 сохраняется повышенным уровень CD3+ (p =0,01), CD3+CD25+ (p <0,001) и CD3+CD4+ (p =0,003), при этом уровень CD3+CD8+ нормали-

зуются и не отличаются от показателей группы здоровых лиц. При этом при завершении лечения уровень всех иммуноглобулинов у пациентов выше, чем у здоровых лиц ($p < 0,05$), тогда как в пробе 1 отмечено повышение только IgA. Данный факт может указывать на постепенный рост уровней IgG и IgM при развитии одонтогенного инфекционно-воспалительного процесса, а также сохранение высокого содержания иммуноглобулинов на фоне клинического выздоровления пациента. При завершении лечения показатели ИК и ФИ пациентов остаются отличными от показателей здоровых лиц, как и в начале наблюдения: ИК – выше, ФИ – ниже, чем у здоровых лиц ($p < 0,05$), что указывает на сохраняющиеся отклонения системы иммунитета даже при купировании воспалительного процесса челюстно-лицевой области.

Статистически значимые отличия показателей иммунограммы пациентов с одонтогенными инфекционно-воспалительными заболеваниями челюстно-лицевой области и шеи от показателей здоровых лиц, выявленные как в начале, так и при завершении лечения, указывают на сохранение иммунологических изменений даже после купирования воспалительного процесса на фоне клинического выздоровления.

Детализированный статистический анализ показателей иммунограмм подгрупп пациентов и здоровых лиц позволил также выявить значимые отличия, как в первый, так и завершающий день наблюдения у пациентов с различной распространенностью инфекционно-воспалительного процесса (табл. 2).

В начале исследования во всех подгруппах пациентов выявлены статистически значимые отличия содержания Т-лимфоцитов в сыворотке крови от показателей здоровых лиц. При этом в подгруппе 1 повышен уровень CD3+ ($p = 0,01$), уровень CD3+CD25+ ($p < 0,001$) и CD3+CD4+ ($p = 0,001$), в подгруппе 2 – CD3+ ($p = 0,04$), CD3+CD25+ ($p < 0,001$), CD3+CD4+ ($p < 0,001$), в подгруппе 3 – CD3+ ($p = 0,01$), CD3+CD25+ ($p < 0,001$), CD3+CD4+ ($p = 0,002$), CD3+CD8+ ($p = 0,001$), в подгруппе 4 – CD3+ ($p = 0,003$), CD3+CD25+ ($p < 0,001$), CD3+CD4+ ($p = 0,002$). То есть, распространение инфекционно-воспалительного процесса челюстно-лицевой области и шеи связано с более значительными отклонениями показателей Т-клеточного иммунитета от показателей здоровых лиц: при распространении флегмоны на два и более клетчаточных про-

Таблица 1 – сравнительная оценка показателей иммунограммы пациентов с одонтогенными инфекционно-воспалительными заболеваниями челюстно-лицевой области и практически здоровых лиц

Проба	Показатели	Группа здоровых лиц	Пациенты	p
1	CD3+, %	62 (59–68)	68 (62–72)	<0,001
	CD3+CD25+, %	31 (28–33)	36 (33–40)	<0,001
	CD3+CD4+, %	35 (32–37)	38 (34–42)	<0,001
	CD3+CD8+, %	28 (24–30)	29 (26–32)	0,02
	CD3+CD4+/CD3+CD8+	1,25 (1,08–1,48)	1,3 (1,12–1,55)	>0,05
	CD19+, %	18 (16–21)	19 (16–22)	>0,05
	IgG, г/л	10,8 (10,2–11,1)	15,4 (10,4–20,6)	>0,05
	IgA, г/л	1,8 (1,2–2,2)	3,3 (2,2–4)	0,008
	IgM, г/л	1,3 (0,7–1,6)	1,6 (1,1–2,2)	>0,05
	ИК, ед.	64,5 (50–79)	100 (73–124)	<0,001
	ФИ, %	87,5 (80–92)	79 (72–86)	<0,001
	ФЧ, %	10 (9,6–11)	9,6 (8,3–11,4)	>0,05
2	CD3+, %	62 (59–68)	65 (62–69)	0,01
	CD3+CD25+, %	31 (28–33)	36 (32–40)	<0,001
	CD3+CD4+, %	35 (32–37)	37 (34–40)	0,004
	CD3+CD8+, %	28 (24–30)	28 (25–32)	>0,05
	CD3+CD4+/CD3+CD8+	1,25 (1,08–1,48)	1,28 (1,07–1,57)	>0,05
	CD19+, %	18 (16–21)	19 (16–23)	>0,05
	IgG, г/л	10,8 (10,2–11,1)	13,7 (11–20)	0,03
	IgA, г/л	1,8 (1,2–2,2)	3 (2,4–3,8)	0,007
	IgM, г/л	1,3 (0,7–1,6)	1,8 (1,1–2,2)	0,02
	ИК, ед.	64,5 (50–79)	85 (67–129)	<0,001
	ФИ, %	87,5 (80–92)	80 (73–85)	<0,001
	ФЧ, %	10 (9,6–11)	10 (8,6–11)	>0,05

странства отмечается повышение уровня CD3+CD8. При этом уровень CD19+ остается неизменным относительно показателей здоровых лиц у пациентов всех исследуемых подгрупп.

Уровень иммуноглобулинов при развитии воспалительного заболевания челюстно-лицевой области и шеи увеличивается относительно показателей здоровых лиц, причем при распространении процесса по клетчаточным пространствам наблюдаются более значительные отличия. Так, у пациентов с острым гнойным одонтогенным периоститом челюсти повышено содержание IgA ($p = 0,007$) и IgG ($p = 0,03$), как и у пациентов с острым одонтогенным остеомиелитом челюсти, осложненным флегмоной одного клетчаточного пространства: IgA ($p = 0,01$) и IgG ($p = 0,02$). При этом у пациентов с острым одонтогенным остеомиелитом челюсти, осложненным флегмоной 2-4 клетчаточных пространств, а также у пациентов с острым одонтогенным остеомиелитом челюсти, осложненным

Таблиця 2 – сравнительная оценка показателей иммунного ответа пациентов с различной распространенностью одонтогенного инфекционно-воспалительного заболевания челюстно-лицевой области и практически здоровых лиц

Проба	Показатели	Здоровые	Подгруппа 1	p	Подгруппа 2	p	Подгруппа 3	p	Подгруппа 4	p
1	CD3+, %	62 (59–68)	68 (62–72)	0,01	66 (62–72)	<0,001	68 (63–74)	0,001	68 (59–79)	0,003
	CD3+CD25+, %	31 (28–33)	37 (34–40)	<0,001	35 (33–38)	<0,001	35 (32–40)	0<0,001	36 (33–41)	<0,001
	CD3+CD4+, %	35 (32–37)	39 (35–42)	0,001	38 (34–42)	0<0,001	38 (34–40)	0,002	40 (34–43)	<0,002
	CD3+CD8+, %	28 (24–30)	27 (25–30)	>0,05	29 (26–32)	>0,05	30 (29–34)	0,001	29 (25–32)	>0,05
	ИРИ	1,25 (1,08–1,48)	1,4 (1,2–1,6)	>0,05	1,3 (1,1–1,5)	>0,05	1,2 (1,03–1,4)	>0,05	1,4 (1,1–1,7)	>0,05
	CD19+, %	18 (16–21)	19 (16–24)	>0,05	19 (16–22)	>0,05	18 (16–22)	>0,05	18 (15–21)	>0,05
	IgG, г/л	10,8 (10,2–11,1)	17,2 (11–20)	0,028	15,4 (11–22,3)	0,025	13,8 (9,6–18,9)	0,032	12 (9,9–17,2)	<0,001
	IgA, г/л	1,8 (1,2–2,2)	3,2 (2,5–4)	0,007	3,4 (2,1–4)	0,012	3,2 (2,1–3,9)	0,001	3,6 (2,2–4,2)	<0,001
	IgM, г/л	1,3 (0,7–1,6)	1,5 (0,9–2)	>0,05	1,6 (1,1–2,3)	>0,05	1,6 (1,1–2)	0,012	1,2 (0,9–1,6)	0,001
	ИК, ед.	64,5 (50–79)	93 (74–108)	<0,001	100 (71–129)	<0,001	102 (79–118)	0<0,001	100 (75–138)	<0,001
	ФИ, %	87,5 (80–92)	81 (74–92)	>0,05	82 (73–88)	0,002	77 (68–81)	0<0,001	74 (64–84)	>0,05
	ФЧ, %	10 (9,6–11)	10 (8,9–11,7)	>0,05	9,6 (8,2–10,9)	>0,05	9,5 (8,2–11,8)	>0,05	9,2 (8–11,3)	>0,05
	CD3+, %	62 (59–68)	64,5 (62–71)	>0,05	66,5 (62–70)	0,01	63 (62–68)	>0,05	66 (61–67)	>0,05
2	CD3+CD25+, %	31 (28–33)	36 (34–37)	<0,001	34,5 (32–38,5)	0<0,001	38 (30–41)	<0,001	34,5 (28–41)	0,001
	CD3+CD4+, %	35 (32–37)	36 (34–38)	>0,05	37,5 (35,5–40)	0,004	38 (34–40)	0,03	36 (34–39)	>0,05
	CD3+CD8+, %	28 (24–30)	30 (28–32)	0,03	28 (25–33,5)	>0,05	28 (23–32)	>0,05	27 (24–31)	>0,05
	ИРИ	1,25 (1,08–1,48)	1,2 (1,1–1,3)	>0,05	1,2 (1,06–1,6)	>0,05	1,4 (1,06–1,5)	>0,05	1,4 (1,1–1,8)	>0,05
	CD19+, %	18 (16–21)	18,5 (17–22)	>0,05	19,5 (17–24)	>0,05	20 (16–22)	>0,05	18 (15–21)	>0,05
	IgG, г/л	10,8 (10,2–11,1)	12,3 (11–14,5)	>0,05	15,2 (10,7–20,6)	>0,05	14,5 (9,8–23,4)	0,012	15 (11,6–18)	<0,001
	IgA, г/л	1,8 (1,2–2,2)	2,5 (2,2–3,8)	0,039	2,9 (2,4–4,1)	0,019	3 (2,7–3,6)	0,002	3,7 (2,5–3,8)	<0,001
	IgM, г/л	1,3 (0,7–1,6)	1,1 (0,9–1,7)	>0,05	2 (1,6–2,3)	0,005	2,2 (1,3–2,4)	0,003	2 (1,1–2,2)	<0,001
	ИК, ед.	64,5 (50–79)	90,5 (67–114)	0,006	85,5 (68–124,5)	0,001	76 (64–132)	0,005	91 (71–137)	0,001
	ФИ, %	87,5 (80–92)	80,5 (76–85)	>0,05	81 (71–85)	0,011	79 (73–85)	>0,05	75 (67–81)	>0,05
	ФЧ, %	10 (9,6–11)	9 (8,5–10,8)	>0,05	10,2 (9,5–11)	>0,05	10 (9–11,1)	>0,05	8,6 (8–10,5)	>0,05

флегмоной дна полости рта, содержание всех иммуноглобулинов выше, чем у здоровых лиц ($p < 0,05$). Интересно отметить, что IgM, который синтезируется в основном при первичном иммунном ответе, у пациентов с острым гнойным одонтогенным периоститом челюсти и у пациентов с острым одонтогенным остеомиелитом челюсти, осложненным флегмоной одного клетчаточного пространства, остается без отклонений от показателей здоровых лиц, что можно объяснить наличием очага хронической инфекции и сенсибилизацией организма задолго до развития острого ИВП. Распространение же процесса на два и более клетчаточных пространства приводит к более значительным изменениям защитной системы организма, выражающимся в повышении уровня IgA, IgM, IgG.

Во всех подгруппах независимо от распространенности инфекционно-воспалительного процесса отмечено повышение содержания иммунных комплексов ($p < 0,05$), что является проявлением ответной реакции макроорганизма на попадание антигена.

В завершающий день наблюдения, то есть на фоне клинического выздоровления и купирования воспалительного процесса, во всех 4 подгруппах пациентов выявлен ряд статистически значимых отличий показателей иммунограммы от показателей здоровых лиц. При этом количество CD3+ нормализуется и не имеет отличий от группы здоровых лиц ($p > 0,05$) во всех подгруппах кроме подгруппы 2, тогда как уровень CD3+CD25+ остается повышенным во всех подгруппах ($p < 0,05$). Уровень CD3+CD4+ остается повышенным у пациентов подгруппы 2 и 3 ($p < 0,05$).

Содержание иммуноглобулинов в пробе 2 пациентов исследуемых подгрупп также характеризуется отклонениями от показателей здоровых лиц, при этом изменения более выражены в подгруппах

с большим распространением ИВП. Так, у пациентов с острым одонтогенным периоститом челюсти и пациентов с острым одонтогенным остеомиелитом, осложненным флегмоной одного клетчаточного пространства, уровень IgG не имеет статистически значимых отличий от здоровых лиц ($p > 0,05$), при этом содержание IgA остается повышенным ($p < 0,05$). При завершении лечения у пациентов подгруппы 2, выявлен повышенный уровень IgM ($p < 0,05$), тогда как в начале лечения он не был отличным от показателя здоровых лиц. В 3 и 4 подгруппах у пациентов при завершении лечения уровень всех иммуноглобулинов IgA, IgG, IgM остается выше, чем в группе здоровых лиц. Следовательно, при завершении лечения пациентов с ИВП челюстно-лицевой области и шеи и шеи уровень иммуноглобулинов отличается от показателей здоровых лиц, что указывает на дисбаланс клинического и иммунологического состояния пациента.

Заключение. Таким образом, при сравнении показателей иммунограммы пациентов с острыми одонтогенными инфекционно-воспалительными заболеваниями различной распространенности и здоровых лиц выявлены существенные отличия, как в начале, так и при завершении лечения. При этом более выраженные отклонения от показателей здоровых лиц отмечены в подгруппах пациентов с более распространенными процессами.

Перспективы исследования. Полученные результаты позволяют выявить основные и наиболее важные звенья патогенеза инфекционно-воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области и шеи. Это, в свою очередь, предоставляет возможность наиболее правильно выстроить план лечебно-реабилитационных мероприятий у данной категории пациентов, что в последующем позитивно отразится на уровне оказания специализированной медицинской помощи населению в целом.

References

1. Latyushina LS, Fenodeev AP, Pavliyenko YuV. Clinical and immunological efficacy of local immunocorrection in patients with elderly odontogenic phlegmon. *Ural Medical Journal*. 2008; 6: 83-9. [Russian]
2. Rebrova OJu. *Statisticheskij analiz medicinskih dannyh. Primenenie paketa prikladnyh programm STATISTICA*. M: MediaSfera, 2002. 312 p. [Russian]
3. Tis AA, Moroz VL, Goreckaja MV, Shejbak VM. Ocenka immunnogo statusa v norme i patologii. *Zhurnal GGMU*. 2003; 2: 71-4. [Russian]
4. Thazaplizheva LV. *Nekotorye pokazateli immuniteta u bol'nyh s ostrymi gnojno-vospalitel'nymi zabolevanijami cheljustno-licevoj oblasti i metody korrekcii*: Abstr. PhDr. (Med.). Nal'chik; 2005. 132 p.
5. Assael LA. Nosocomial infection and fomites in oral and maxillofacial surgery practice. *J Oral Maxillofac Surg*. 2005; 7 (63): 889-90. doi: 10.1016/j.joms.2005.05.001
6. Caccamese JF, Coletti DP. Management of aggressive infections of the head and neck. *J Oral Maxillofac Surg*. 2006; 9 (64): 95-6. doi:10.1016/j.joms.2008.03.001
7. Cuenca AG, Wynn JL, Moldawer LL, Levy O. Role of innate immunity in neonatal infection. *American Journal of Perinatology*. 2013; 2(30): 105-12. doi: 10.1055/s-0032-1333412
8. Dennis MJ. Treating odontogenic infections: an update for dental professionals. *Mich Dent Assoc*. 2006; 88(11): 44-8.
9. Kolaczowska E, Kubes P. Neutrophil recruitment and function in health and inflammation. *Nat Rev Immunol*. 2013; 13(3): 159-175. PMID: 23435331. doi: 10.1038/nri3399

УДК 617.52[53:616.9-002]:57.083.3

ПОКАЗНИКИ ІМУННОГО СТАТУСУ ПАЦІЄНТІВ З ІНФЕКЦІЙНО-ЗАПАЛЬНИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ ЩЕЛЕПНО-ЛИЦЕВОЇ ДІЛЯНКИ ТА ШИЇ ЗАЛЕЖНО ВІД ПОШИРЕНOSTІ ПРОЦЕСУ

Кабанова А. О.

Резюме. Інфекційно-запальні процеси щелепно-лицевої ділянки та шиї супроводжуються мобілізацією і активацією факторів захисту, як в зоні зараження, так і в організмі в цілому, тобто залучаються механізми місцевої та загальної резистентності.

Мета дослідження – провести аналіз змін показників імунного статусу пацієнтів з інфекційно-запальними захворюваннями щелепно-лицевої ділянки та шиї залежно від поширеності процесу.

Матеріали і методи. Пацієнти з інфекційно-запальними процесами щелепно-лицевої ділянки та шиї (198 осіб) були розділені на 4 підгрупи: 1 підгрупа – пацієнти з гострим гнійним одонтогенним періоститом щелепи, 2 підгрупа – пацієнти з гострим гнійним одонтогенним остеомієлітом щелепи, ускладненим флегмоною одного клітковинного простору, 3 підгрупа – пацієнти з гострим гнійним одонтогенним остеомієлітом щелепи, ускладненим флегмоною декількох клітковинних просторів, 4 підгрупа – пацієнти з гострим гнійним одонтогенним остеомієлітом нижньої щелепи, ускладненим флегмоною дна порожнини рота. Комплексна оцінка імунного статусу проведена на основі результатів імунограми крові.

Результати. При порівнянні показників імунограм пацієнтів з гострими одонтогенними інфекційно-запальними захворюваннями різної поширеності і здорових осіб виявлені суттєві відмінності, як на початку, так і при завершенні лікування.

Заключення. Більш виражені відхилення від показників здорових осіб зазначені в підгрупах пацієнтів з більш поширеними процесами.

Ключові слова: імунограма, інфекційно-запальні захворювання, щелепно-лицева ділянка.

UDC 617.52[53:616.9-002]:57.083.3

Indicators of Immune Status of Patients with Inflammatory Diseases of the Maxillofacial Area and Neck Depending on the Process Severity

Kabanova A. A.

Abstract. Inflammatory processes of the maxillofacial area and neck are accompanied by the mobilization and activation of protection factors, both in the infection zone and in the organism on the whole, mechanisms of local and general resistance are involved.

The purpose of the study was to analyze the changes in the immune status of patients with infectious diseases of the maxillofacial area and neck depending on the process of spreading.

Material and methods. A comprehensive survey of 198 patients with maxillofacial infection was conducted in the department of maxillofacial surgery of the Vitebsk Regional Clinical Hospital from 2010 to 2018. The group of patients was divided into 4 subgroups: subgroup 1 (40 people) included patients with acute purulent odontogenic jaw periostitis, subgroup 2 (96 people) had patients with acute purulent odontogenic jaw osteomyelitis complicated by phlegmon of one cellular space, subgroup 3 (36 people) comprised patients with acute purulent odontogenic osteomyelitis of the jaw, complicated with phlegmon of 2-4 cellular spaces, and subgroup 4 (26 people) encompassed patients with acute purulent odontogenic osteomyelitis of the mandible, complicated with phlegmon of the mouth floor. A comprehensive assessment of the immune status was carried out on the basis of the results of the blood immunogram performed twice: on the first day and at the end of treatment.

Results and discussion. There was an immune imbalance in the humoral link of immunity with an increase in the content of B-lymphocytes in patients with infectious and inflammatory diseases of the maxillofacial region, as well as the development of disimmunoglobulinemia and a significant increase in the level of serum immunoglobulins of classes IgA, IgM, IgG. Along with this, there was a significant inhibition of the function of T-cell immunity, resulting in a decrease in the total number of T-lymphocytes (CD3+). Monocytes/macrophages, neutrophils, basophils, mast cells and eosinophils are of great importance during the infectious process. When comparing immunogram indices of patients with acute odontogenic infectious diseases of different spreading and healthy individuals, significant differences were found both at the beginning and at the end of treatment.

Conclusions. At the same time, more evident deviations from the parameters of healthy people were noted in the subgroups of patients with more spread processes.

Keywords: immunogram, infectious process, maxillofacial area.

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

Стаття надійшла 02.04.2019 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs04.04.189

УДК 616. 216. 1 – 002. 2 – 089. 168. 1: 616. 316 – 008. 8

Походенько-Чудакова И. О., Сурин А. В.

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ПОКАЗАТЕЛЯ МИКРОКРИСТАЛЛИЗАЦИИ РОТОВОЙ ЖИДКОСТИ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ РАЗЛИЧНЫХ КОМПЛЕКСОВ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО ЛЕЧЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ ОДОНТОГЕННЫМ СИНУСИТОМ ВЕРХНЕЧЕЛЮСТНОЙ ПАЗУХИ

Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет»,
кафедра хирургической стоматологии;
ОО «Ассоциация оральных и челюстно-лицевых хирургов Республики Беларусь»,
Минск, Беларусь

ip-c@yandex.ru

На текущий момент ротовая жидкость представляет собой оптимальный вариант из всех биологических жидкостных сред организма для исследования, так как получение ее не связано с инвазивными манипуляциями, не требует специально оборудованных помещений, дорогостоящего оборудования и специально обученного персонала. При необходимости получение ее для исследования может осуществляться требуемое число раз.

Цель работы – осуществить сравнительную оценку показателя микрокристаллизации ротовой жидкости пациентов с хроническим одонтогенным синуситом верхнечелюстной пазухи при стандартном комплексе послеоперационных лечебно-реабилитационных мероприятий и при использовании в составе реабилитационного комплекса электрорефлексотерапии.

Наблюдали 40 пациентов в возрасте 18-50 лет с диагнозом хронический одонтогенный синусит верхнечелюстной пазухи. Группе 1 (20 человек) после операции применяли стандартное лечение. Группе 2 (20 пациентов) в состав лечения включали электрорефлексотерапию. Группа 3 – 20 здоровых лиц. Показатель микрокристаллизации ротовой жидкости определяли в соответствии со способом описанным И. О. Походенько-Чудаковой и соавт. (2011).

Показатель микрокристаллизации ротовой жидкости до операции у пациентов группы 1 составил 2,42 (1,88-3,00), а группы 2 – 2,67 (1,38-2,55). На 12 сутки после операции показатель микрокристаллизации ротовой жидкости в группе 1 снизился до 2,30 (1,88-2,75). В тоже время следует подчеркнуть, что указанные изменения динамики не носили направленного характера ($\chi^2=3,19$; $p<0,36$). В этот же срок наблюдения у пациентов группы 2

было констатировано снижение исследуемого показателя до значений 1,67 (1,42-2,17) и данная динамика носила направленный характер ($\chi^2=22,4$; $p<0,00$). При сравнении результатов 4-го исследования и исходных значений (до операции) было обнаружено достоверное различие ($T_{1-4}=12,5$; $p=0,00$).

Представленные результаты сравнительной оценки динамики показателя микрокристаллизации ротовой жидкости у лиц с хроническим одонтогенным синуситом верхнечелюстной пазухи при различных комплексах послеоперационного лечения убедительно свидетельствуют в пользу использования у пациентов данной категории в составе послеоперационной реабилитации электрорефлексотерапии.

Ключевые слова: хронический синусит, микрокристаллизация, ротовая жидкость, электрорефлексотерапия.

Введение. Известно, что на текущий момент ротовая жидкость (РЖ) представляет собой оптимальный вариант из всех биологических жидкостных сред организма для исследования, так как получение ее не связано с инвазивными манипуляциями, не требует специально оборудованных помещений, дорогостоящего оборудования и специально обученного персонала. При необходимости получение ее для исследования может осуществляться требуемое число раз [20, 21]. В специальной литературе представлено значимое число работ, подчеркивающих информативность показателей РЖ как при соматических заболеваниях [6, 22], так и хирургической патологии челюстно-лицевой области и шеи [7], включая синуситы [5].

В последнее десятилетие отмечено значительным ростом доли исследований микрокристаллизации биологических жидкостей [19], в том числе и РЖ [18]. В периодических изданиях также имеются работы, в которых указано на возможность коррекции данного показателя [16]. Известны также исследования, доказывающие положительное влияние рефлексотерапии на показатель микрокристаллизации [2].

Несмотря на внушительную распространенность патологии верхнечелюстной пазухи (ВЧП) [8] и значимое внимание исследований к тесту микрокристаллизации РЖ, на текущий момент известны только единичные работы, содержащие информацию об изменениях данного теста при верхнечелюстном синусите [10]. Также отсутствуют сведения об изменении морфологической структуры РЖ в течение послеоперационного периода у пациентов, которым были выполнены операции, устраняющие очаг одонтогенной инфекции и одновременно сохраняющие «причинный» зуб. В периодической печати не встречено работ представлявших данные по качественным и количественным изменениям микрокристаллизации РЖ после проведения стационарозамещающих оперативных вмешательств на ВЧП с последующим использованием в составе комплексного послеоперационного лечения электрорефлексотерапии.

Цель работы – осуществить сравнительную оценку динамики показателя микрокристаллизации ротовой жидкости пациентов с хроническим одонтогенным синуситом верхнечелюстной пазухи при стандартном комплексе послеоперационных лечебно-реабилитационных мероприятий и при использовании в составе реабилитационного комплекса электрорефлексотерапии.

Объекты и методы исследования. В исследование были включены 60 человек. В том числе 40 пациентов в возрасте от 18 до 50 лет с верифицированным при помощи конусно-лучевой компьютерной томографии (КЛКТ) диагнозом хронический одонтогенный синусит ВЧП, локализованный в области «причинного» корня зуба и прилежащих к нему участков дна синуса [23].

Критериями включения пациентов в исследование были: возраст старше 18 лет; диагноз хронический одонтогенный синусит ВЧП с ограниченным поражением, локализованным в области дна упомянутого синуса, верифицированный при помощи КЛКТ; отсутствие в анамнезе соматической патологии (в том числе системного поражения соединительной ткани – больших коллагенозов), травм и операций, требующих медицинской реабилитации; отсутствие патологии слюнных желез; отсутствие генерализованного поражения перио-

донта, заболеваний слизистой оболочки и других факторов полости рта (пломб из амальгамы, металлических зубных протезов), способных отразиться на результатах исследования биофизического показателя ротовой жидкости.

Указанные лица были распределены по группам следующим образом. В группу 1 вошли 20 человек с диагнозом хронический одонтогенный синусит ВЧП, которым после проведения амбулаторного хирургического вмешательства в послеоперационном периоде применяли стандартный курс лечебно-реабилитационных мероприятий. Группа 2 включала 20 пациентов, которым в составе комплексного лечения проводили электрорефлексотерапию в кожной проекции акупунктурных точек [15].

Всем пациентам групп 1 и 2 было выполнено амбулаторное оперативное вмешательство, которое осуществлялось по методике, предложенной авторами [12].

Группу 3 составили 20 практически здоровых человек, без каких-либо патологических изменений в верхнечелюстном синусе. Данная группа служила контролем. Все указанные группы были сопоставимы по полу, возрасту, соматическому и стоматологическому статусу, а также по типам костной ткани верхней челюсти.

Забор ротовой жидкости для выполнения исследований биофизического показателя осуществляли в утренние часы суток, натощак, не ранее, чем через 30 минут после чистки зубов, в стерильные пробирки: 1-е исследование до операции (при первичном обращении пациента), 2-е исследование – на 1 сутки после вмешательства, 3-е исследование – на 7 суток, 4-е исследование через 12 суток после операции при завершении амбулаторного лечения. Показатель микрокристаллизации ротовой жидкости определяли в соответствии со способом предложенным И. О. Походенько-Чудаковой и соавт. (2011) [11].

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, и приняты все меры для обеспечения анонимности пациентов.

Полученные данные подвергали статистической обработке с помощью пакета прикладных программ «Statistica 10.0». При распределении признака, отличным от нормального, проводили

расчет медианы (Me), нижнего (LQ) и верхнего (UQ) квартилей. Анализ статистической значимости различий показателей сравниваемых групп осуществляли с применением непараметрического метода: критерия Манна-Уитни (U), критерия Краскела-Уоллиса (H). Сопоставление различий зависимых наблюдений в динамике проводили с помощью критерия Вилкоксона (T). Результат учитывали, как статистически значимый, если вероятность отвергнуть нулевую гипотезу об отсутствии различий не превышала 5% ($p < 0,05$) [13].

Результаты исследования и их обсуждение.

Показатель микрокристаллизации РЖ у пациентов группы 1 составил 2,42 (1,88-3,00), а группы 2 – 2,67 (1,38-2,55). Данные значения при влиянии критерия Краскела-Уоллиса $H=10,1$, $p=0,007$ демонстрировали статистически значимые различия с результатами исследования здоровых лиц 1,71 (1,38-2,55), а именно $Z_{1-3}=2,40$, $p=0,05$, $Z_{2-3}=2,97$, $p=0,01$. В тоже время показатели групп не обнаруживали достоверного различия при сравнении между собой.

Второе исследование (в 1-е сутки после операции) не выявило изменений достоверных изменений показателя микрокристаллизации РЖ в обеих наблюдаемых группах пациентов 2,63 (1,58-2,79) и 2,67 (2,00-2,83), соответственно по отношению к исходным значениям. Этот факт может быть объяснен тем, что морфологическая структура организации ротовой жидкости, характеризующая как процессе минерального обмена и гомеостаза в полости рта, челюстно-лицевой области и организме пациента в целом [3] изменена в связи с наличием хронического воспалительного процесса в ВЧП на столько, что даже инвазивное воздействие, каким является оперативное вмешательство не вызывает значимо больших изменений, чем сам патологический процесс, развившийся и протекающий в верхнечелюстном синусе, что согласуется с сообщением А. Р. Саковича (2014) [14]. В тоже время данный факт косвенно подтверждает, что наличие такого комплекса хронической одонтогенной инфекции, каким является корень «причинного» зуба, прилежащий к дну ВЧП или выступающий в нее и патологически измененная слизистая оболочка синуса, локализуемая в непосредственной близости к очагу, запущенный патологический процесс – хронический одонтогенный синусит с периодически повторяющимися обострениями, способен вызвать не только сенсibilизацию организма пациента, но и способствовать генерализации инфекционного процесса [4, 9].

При третьем исследовании (на 7 сутки после вмешательства) показатель претерпевал некоторое уменьшение значений в обеих наблюдаемых

группах и составил 2,41 (1,63-2,67) и 2,42 (2,04-2,75), соответственно. Однако данные значения не демонстрировали достоверных различий при сопоставлении с исходными данными и между собой.

При 4-ом исследовании (на 12 сутки после операции) показатель микрокристаллизации РЖ в группе 1 снизился до 2,30 (1,88-2,75). В тоже время следует подчеркнуть, что указанные изменения динамики не носили направленного характера ($\chi^2=3,19$; $p < 0,36$). В этот же срок наблюдения у пациентов группы 2 было констатировано снижение исследуемого показателя до значений 1,67 (1,42-2,17) и данная динамика носила направленный характер ($\chi^2=22,4$; $p < 0,00$). При сравнении результатов 4-го исследования и исходных значений (до операции) было обнаружено достоверное различие ($T_{1-4}=12,5$; $p=0,00$).

Кроме того, выполняя сравнительное сопоставление результатов 4-го исследования в наблюдаемых группах пациентов между собой было установлено наличие достоверного различия результатов группы и контроля ($U=124,5$; $p=0,04$), свидетельствующего, что показатель микрокристаллизации РЖ, претерпевая положительную динамику, не достигает значений нормы. В тоже время показатель микрокристаллизации РЖ пациентов группы 2 не выявлял достоверных различий со значениями практически здоровых лиц ($U=195,5$; $p=0,91$). Динамика показателя микрокристаллизации в наблюдаемых группах пациентов представлена на рисунке 1.

С одной стороны, это согласуется с мнением ряда исследователей о том, что успешно выполненного оперативного вмешательства недостаточно для достижения стойкого положительного результата и многое в последующем течении



Рис. 1. Динамика показателя микрокристаллизации РЖ у пациентов группы 1 с хроническим одонтогенным синуситом верхнечелюстной пазухи при стандартном комплексе послеоперационных лечебно-реабилитационных мероприятий и у пациентов группы 2 при использовании в составе реабилитационного комплекса электрорефлексотерапии

процесса определяет адекватно подобранный вариант лечебно-реабилитационных мероприятий [1, 17]. С другой стороны, данный факт указывает, что при равных исходных условиях и одинаковой тактике хирургического лечения достигнутый позитивный результат пациентов группы 2 полностью может быть отнесен на счет использованной в составе послеоперационной реабилитации электрорефлексотерапии.

Выводы. Представленные результаты сравнительной оценки динамики показателя микрокристаллизации ротовой жидкости у пациентов с хроническим одонтогенным синуситом верхнечелюстной пазухи при различных комплексах послеопера-

ционного лечения убедительно свидетельствуют в пользу использования у пациентов данной категории в составе послеоперационной реабилитации электрорефлексотерапии.

Перспективы дальнейшего исследования. Полученные результаты, во-первых, доказывают информативность и диагностическую эффективность показателя микрокристаллизации ротовой жидкости, который может успешно использоваться у пациентов с хроническим одонтогенным синуситом ВЧП. Во-вторых, они являются основанием для более широкого внедрения в повседневную клиническую практику применения электрорефлексотерапии у указанной категории пациентов.

References

1. Sipkin AM, Nikitin AA, Lapshin VP, Nikitin DA, Chukumov RM, Kryazhinova IA. Verhnecheljjustnoj sinusit: sovremenny vzgljad na diagnostiku, lechenie i reabilitaciju. *Alm of Clin Med.* 2013; 28: 82-7. [Russian]
2. Ignatovich AP, Pohodenko-Chuakova IO. Sravnitel'naja ocenka jeffektivnosti igloukalyvaniya i DENS-terapii, primenjaemyh dlja profilaktiki posleoperacionnyh oslozhnenij pri vmeshatel'stvah v polosti rta na osnovanii pokazatelja mikrokrystallizacii rotovoj zhidkosti. *Integrative medicine in maxillofacial surgery and dentistry: Proc of the Sci and Pract Conf with Interna. Participat "Parin readings 2014".* Minsk: Ed BSU Center; 2014. p. 420-2. [Russian]
3. Domenyuk DA, Vedeshina EG, Dmitrienko SV, Kalashnikova SA. Kachestvennaja i kolichestvennaja ocenka kristallografi rotovoj zhidkosti v norme i pri zubocheljjustnoj patologii. *Kuban Sci Med Bull.* 2016; 160(5): 38-47. [Russian]
4. Koshel' IV, Shhetinin EV, Sirak SV. Patofiziologicheskie mehanizmy odontogennogo verhnecheljjustnogo sinusita. *Rus Otorhinolaryngol.* 2016; 5: 36-42. [Russian]
5. Kulapina OI, Mikhailova MS. Izuchenie farmakokinetiki cefuroksima po dinamike ego raspredelenija v rotovoj zhidkosti rotovoj polosti bol'nyh sinusitami. *Antibiot and Chemother.* 2014; 59: 9-10. [Russian]
6. Mjakishev JuV, Kolsanov AV, Vlasov MJu, Sokolov AV. Neinvazivnaja diagnostika sostojanija obmennyh processov v organizme: markery rotovoj zhidkosti. *Modern Probl of Sci and Educ.* 2017; 5: 14. Available from: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=26739> (accessed 01.03.2019). [Russian]
7. Nikolenko VN, Kozlov SV, Kochurova EV. Diagnosticheskaja znachimost' issledovanija rotovoj zhidkosti v onkologii. *Head and neck tumors (HNT).* 2013; 1: 39-42. [Russian]
8. Piskunov GZ, Piskunov SZ. *Klinicheskaja rinologija.* M: Medical linformation Agency; 2017. 750 s. [Russian]
9. Popov NN, Ognivenko EV, Romanova EA. Harakter immunnyh perestroek u bol'nyh ostrym gnojnym verhnecheljjustnym sinusitom. *The J of VN Karazin KhNU, Ser "Medicine".* 2005; 705(11): 84-8. [Russian]
10. Pohodenko-Chuakova IO, Kravchenko VO. Sopostavlenie prognosticheskoy jeffektivnosti indeksa sdviga lejkocitov krovi i pokazatelja mikrokrystallizacii rotovoj zhidkosti u pacientov s ostrym odontogennym sinusitom verhnecheljjustnoj pazuhi. *Modern views on topical issues of theoretical, experimentally and practical medicine: collection, Sc. works on topical issues of medicine, dentistry, international Sci- prakt Conf privac in memory of prof VP Golik.* Kharkiv: KhNMU; 2016. p. 159-61. [Russian]
11. Pohodenko-Chudakova IO, Kazakova YM, Pokhadenko ND. Sposob ocenki jeffektivnosti provedennogo lechebnogo meroprijatija pri gnojno-vospalitel'nom zabolevanii cheljjustno-licevoj oblasti: patent Resp. Belarus' № 14565. *Official Bull Invent, Utility Models, Industr Designs.* 2011; 80(3): 137. [Russian]
12. Pohodenko-Chudakova IO, Barmutzkaya AZ, Surin AV. Taktika hirurgicheskogo lechenija odontogennogo hronicheskogo sinusita v oblasti dna verhnecheljjustnoj pazuhi. *Novosti Khirurgii,* 2015; 23(3): 314-9. [Russian]
13. Rebrova OYu. *Statisticheskij analiz medicinskih dannyh. Primenenie paketa prikladnyh programm STATISTICA.* M: Media sphere; 2002. 312 s. [Russian] doi: 10.18484/2305-0047.2015.3.314
14. Sakovich AR. Harakteristika intoksikacii pri ostrym gnojnom sinusite s pozicii kompleksnoj ocenki. *Med J.* 2014; 4: 109-12. [Russian]
15. Surin AV, Pohodenko-Chudakova IO. Sravnitel'naja ocenka izmenenij biohimicheskikh pokazatelej rotovoj zhidkosti pacientov s hronicheskim odontogennym sinusitom pri standartnom lechenii i pri ispol'zovanii jelektrorefleksoterapii. *Ukr J of Med, Biol and Sport.* 2019; 4(1): 207-13. [Russian] doi: 10.26693/jmbs04.01.207
16. Te EA, Chashhina AO. Vlijanie sredstv gigieny na mikrokrystallizaciju sljunny. *J the Dent Institute.* 2015; 3: 82-3. [Russian]
17. Har'kova NA. Jefferktivnost' polifunkcional'nogo perevjazochnogo sredstva v posleoperacionnoj reabilitacii u pacientov s gnojno-obstruktivnymi processami v zakrytyh polostjah LOR-organov. *Fundament Study* 2014; 10(10): 1984-8. [Russian]

18. Shatohina SN, Sambulov VI. Struktura nekletochnyh tkanej organizma i ih znachenie v otorinolaringologii. *Almanac of Clin Med.* 2016; 44(7): 857-65. doi: 10.18786/2072-0505-2016-44-7-857-865 [Russian]
19. Saelices L, Sievers SA, Sawaya MR, Eisenberg DS. Crystal structures of amyloidogenic segments of human transthyretin. *Protein Sci.* 2018; 27(7): 1295-303. doi: 10.1002/pro.3420
20. Kaczor-Urbanowicz KE, Martin Carreras-Presas C, Aro K, Tu M, Garcia-Godoy F, Wong DT. Saliva diagnostics - current views and directions. *Exp Biol Med.* 2017; 242 (5): 459-72. PMID: 27903834. PMCID: PMC5367650. doi: 10.1177/1535370216681550
21. Malon RS, Sadir S, Balakrishnan M, Córcoles EP. Saliva-based biosensors: noninvasive monitoring tool for clinical diagnostics. *Biomed Res Int.* 2014; 2014: 962903. PMID: 25276835. PMCID: PMC4172994. doi: 10.1155/2014/962903
22. Saeves R, Nordgarden H, Storhaug K, Sandvik L, Espelid I. Salivary flow rate and oral findings in Prader-Willi syndrome: a case-control study. *Int J Paediatr Dent.* 2015; 22(1): 27-36. PMID: 21702855. doi: 10.1111/j.1365-263X.2011.01153.x
23. Scarfe WC, Angelopoulos Ch. *Maxillofacial cone beam computed tomography: principles, techniques and clinical applications.* Berlin: Springer; 2018; 1241 p. doi: 10.1007/978-3-319-62061-9

УДК 616. 216. 1 – 002. 2 – 089. 168. 1: 616. 316 – 008. 8

ПОРІВНЯЛЬНА ОЦІНКА ПОКАЗНИКА МІКРОКРИСТАЛІЗАЦІЇ РОТОВОЇ РІДИНИ ПРИ ПРОВЕДЕННІ РІЗНИХ КОМПЛЕКСІВ ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНОГО ЛІКУВАННЯ У ПАЦІЄНТІВ

Походенько-Чудакова І. О., Сурін А. В.

На даний момент ротова рідина є оптимальним варіантом з усіх біологічних рідинних середовищ організму для дослідження, оскільки отримання її не пов'язане з інвазивними маніпуляціями, не вимагає спеціально обладнаних приміщень, дорогого устаткування і спеціально навченого персоналу. При необхідності отримання її для дослідження може здійснюватися необхідне число разів.

Мета роботи – здійснити порівняльну оцінку показника мікрокристалізації ротової рідини пацієнтів з хронічним одонтогенним синуситом верхньощелепної пазухи при стандартному комплексі післяопераційних лікувально-реабілітаційних заходів, і при використанні у складі реабілітаційного комплексу електрорефлексотерапії. Спостерігали 40 пацієнтів віком 18-50 років з діагнозом хронічний одонтогенний синусит верхньощелепної пазухи. Групи 1 (20 осіб) після операції застосовували стандартне лікування. Групи 2 (20 пацієнтів) до складу лікування включали електрорефлексотерапію. Група 3 - 20 здорових осіб. Показник мікрокристалізації ротової рідини у пацієнтів групи 1 склав 2,42 (1,88-3,00), а групи 2 – 2,67 (1,38-2,55). На 12 добу після операції показник мікрокристалізації ротової рідини в групі 1 знизився до 2,30 (1,88-2,75). У той же час слід підкреслити, що зазначені зміни динаміки не були достовірні. У цей же термін спостереження у пацієнтів групи 2 було констатовано достовірне зниження досліджуваного показника до значень 1,67 (1,42-2,17). При порівнянні результатів 4-го дослідження і вихідних значень (до операції) було виявлено достовірну відмінність ($T_1 - T_4 = 12,5$; $p = 0,00$). Представлені результати переконливо свідчать на користь використання у пацієнтів з хронічним одонтогенним синуситом верхньощелепної пазухи у складі післяопераційної реабілітації електрорефлексотерапії.

Ключові слова: хронічний синусит, мікрокристалізація, ротова рідина, електрорефлексотерапія.

UDC 616. 216. 1 – 002. 2 – 089. 168. 1: 616. 316 – 008. 8

Comparative Evaluation of Microcrystallization Indices of Oral Fluid Indifferent Complexes of Postoperative Treatment in Patients with Chronic Odontogenic Sinusitis of Maxillary Sinus

Pohodenko-Chudakva I. O., Surin A. V.

Abstract. At the moment, oral fluid is the best option from all biological fluids of the body for the study since its preparation is not associated with invasive manipulations and does not require specially equipped facilities, expensive equipment and specially trained staff. If necessary, it can be used several times. In the last decade the number of examinations in microcrystallization of biological fluids is significantly increased including in oral fluid. There are works that indicate the possibility of correction of these indices. There are also studies proving the positive effect of reflexotherapy on this indicator.

The purpose of the work is to carry out a comparative assessment of the microcrystallization indices of oral fluid in patients with chronic odontogenic sinusitis of the maxillary sinus with a standard complex of postoperative treatment and rehabilitation measures and when used as part of the rehabilitation complex of electroacupuncture.

Material and methods. 40 patients aged 18-50 years with chronic odontogenic sinusitis of the maxillary sinus were observed. Group 1 (20 persons) included patients who had standard treatment after the operation. Group 2 (20 patients) comprised electroacupuncture in the treatment. A group of 20 healthy individuals made up group 3. Rate of microcrystallization of oral fluid was determined in accordance with the method described by I. O. Pohodenko-Chudakova et al. (2011).

Results and discussion. The rate of microcrystallization of oral fluid in patients of group 1 was 2.42 (1.88-3.00) and group 2 it was 2.67 (1.38-2.55). On the 12th day after surgery the rate of microcrystallization of oral fluid in group 1 decreased to 2.30 (1.88-2.75). At the same time it should be emphasized that these changes were not directional ($\chi^2=3.19$; $p<0.36$). In the same period of follow-up in patients of group 2, a decrease in the studied index to values of 1.67 (1.42-2.17) was observed and this dynamics was directional ($\chi^2=22.4$; $p<0.00$). When comparing the results of the 4th study and the initial values (before the operation), a significant difference was found ($T_{1-4}=12.5$; $p=0.00$).

Conclusions. The presented results of comparative assessment of the dynamics of microcrystallization of oral fluid in patients with chronic odontogenic sinusitis of the maxillary sinus in various complexes of postoperative treatment strongly support the use of patients in this category in the postoperative rehabilitation of electroacupuncture. The results prove the informative and diagnostic effectiveness of the indices of microcrystallization of oral fluid which can be successfully used in patients with chronic odontogenic sinusitis of the maxillary sinus. Moreover, they are the basis for wider implementation in everyday clinical practice of electroreflexotherapy for specified category of patients.

Keywords: chronic sinusitis, microcrystallization, oral fluid, electro-reflexology.

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

Стаття надійшла 11.03.2019 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs04.04.195

УДК 616.31:613.4

Рябоконь Є. М., Шатов П. О., Каміна Т. В., Стоян О. Ю.

СТОМАТОЛОГІЧНИЙ СТАТУС ТА ПОКАЗНИКИ ЕЛЕКТРОКІНЕТИЧНОЇ РУХЛИВОСТІ ЯДЕР КЛІТИН БУКАЛЬНОГО ЕПІТЕЛІЯ У ОСІБ З ІНТРАОРАЛЬНИМ ПІРСИНГОМ

Харківський національний медичний університет, Україна

paul.shatov88@gmail.com

У статті розглянуто питання оцінки стоматологічного статусу пацієнтів та вплив інтраорального пірсингу на гігієнічні індекси ротової порожнини і електрокінетичну рухливість ядер клітин букального епітелію. Всього було обстежено 84 пацієнта з пірсингом орофациальної області. Пацієнти були розділені на 3 підгрупи в залежності від матеріалу прикраси: 1 підгрупа – прикраси з медичної сталі (n=52), 2 підгрупа – з титану (n=21), 3 підгрупа (n=11) – прикраси з поліпропілену. Відзначено, що тривалість носіння прикрас була від 1 до 4 років. Контрольну групу склали 15 клінічно здорових пацієнтів при профілактичному огляді (n=15). Пацієнтам було проведено анкетування та усне опитування, клінічне дослідження ротової порожнини з визначенням індексу гігієни Гріна-Вермілліон, визначено папілярний-маргінально-альвеолярний індекс, а також електрокінетичну рухливість ядер клітин букального епітелію за методикою Шахбазова В.Г. Було встановлено, що індекс гігієни в I підгрупі пацієнтів, яким було імплантовано прикраси з медичної сталі, був підвищеним в порівнянні з контрольною групою, що говорить про їх найбільший вплив на гігієнічний стан ротової порожнини у пацієнтів з пірсингом. Папілярно-маргінально-альвеолярний індекс був підвищений у всіх трьох підгрупах в порівнянні з контрольною, що говорить про наявність запальних змін слизової оболонки в місці контакту з прикрасою. Зміни показника електрокінетичної рухливості ядер клітин букального епітелію у пацієнтів 2 і 3 підгруп є результатом механічного впливу на слизову оболонку рота прикрас з титану і поліпропілену. Найбільш значуще відхилення показника електрокінетичної рухливості ядер клітин букального епітелію відзначалось у пацієнтів 1 підгрупи з прикрасами з медичної сталі, що свідчить про розвиток стійкої мембранної патології за тривалого подразнення Ni-містким матеріалом.

Ключові слова: інтраоральний пірсиг, ротова порожнина, букальний епітелій, титан, медична сталь, поліпропілен.

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

Вступ. У даний час популярність пірсингу серед молоді стає дедалі більше і мотивація до подібних змін тіла, зокрема щелепно-лицевої області, різна. Якщо в давнину проколювання різних частин тіла мало виключно культурний і релігійний характер, то в сучасному світі причиною захоплення пірсингом потреба молодих людей в самовираженні і демонстрації свого ставлення до світу [1].

Пірсинг – це мікрооперація, яка полягає в перфорації шкіри, м'язів, хрящів з подальшою імплантацією в них різних прикрас з медичної сталі, благородних металів, титану, полімерних матеріалів та інших [2]. Пірсинг інтраоральної ділянки зустрічається в 17,0 % випадків. Проколи язика зустрічаються в 9,0 %, губ – в 4,0 % випадків. Ускладнення, спровоковані пірсингом, є не рідкісним явищем і виникають майже в 25,0 % випадків [3], що представляє інтерес для практичної медицини, зокрема для стоматології. Пірсинг щелепно-лицевої ділянки нерідко призводить до різного роду ускладнень, які виникають як у процесі самої маніпуляції, так і після неї. Безпосередньо в процесі даного втручання може відбутися пошкодження нервів, що виявляється порушенням іннервації і, в свою чергу, призводить до неповноцінної функції тканин і порушення естетичної складової. Не виключені також травми кровоносних судин. Дане ускладнення обумовлено локалізацією місця проколу, адже орофациальна ділянка дуже васкуляризована. Таким чином, при проведенні маніпуляції пірсингу язика можуть бути травмовані гілки язичної артерії. Пірсинг верхньої і нижньої губ небезпечний травмизацією гілок верхньої і нижньої губних артерій, а також артерії підборіддя [4].

Під час маніпуляції пірсингу може статися інвазія інфекційних агентів, зокрема вірусів гепатиту В і С, вірусу імунодефіциту людини [5]. У найкоротші терміни після процедури виникає післяопераційний набряк тканин. В результаті чого при пірсингу порожнини рота можуть виникнути порушення жування, ковтання і мовлення. Прикраса, вживлені в м'які тканини порожнини рота і щелепно-лищевої ділянки, є чужорідним тілом і може викликати алергічну реакцію, приводити до хронічної травматизації м'яких тканин і можливої малігнізації [6]. В процесі носіння прикраса є предметом контамінації і розмноження патогенної і умовно-патогенної мікрофлори, що, в умовах зниженої резистентності організму, може спровокувати місцеві інфекційні ускладнення. Ines Karferer [7] описує залежність розвитку патогенної мікрофлори від матеріалу прикраси. Найбільш високі рівні колонізації мікроорганізмів були виявлені в пробах з медичної сталі і титану. У той час як полімерні матеріали: політетрафторетилен і поліпропілен більш інертні до бактеріальної колонізації. Серед місцевих інфекційних ускладнень порожнини рота відзначені глосит, абсцес язика, нижньощелепний лімфаденіт та сіалоаденіт. За даними Geoffrey Klorpenburg [8], були зафіксовані випадки інфекційного ендокардиту, що розвинувся внаслідок лінгвального пірсингу. Таким чином, літературні дані свідчать про існування взаємозв'язку між наявністю інтраоральних прикрас, а також виникненням і розвитком стоматологічної патології, що обумовлює актуальність наших досліджень.

Мета дослідження – проаналізувати стан порожнини рота пацієнтів після пірсингу орофасціальної ділянки з використанням різних матеріалів.

Матеріал і методи дослідження. Дослідження проводилося на базі кафедри терапевтичної стоматології Харківського національного медичного університету в 2012–2016 рр. Всього було обстежено 84 пацієнта з пірсингом орофасціальної області. Пацієнти були розділені на 3 підгрупи, в залежності від матеріалу прикраси. 1 підгрупа – прикраси з медичної сталі (n=52), 2 підгрупа – з титану (n=21), 3 підгрупа (n=11) – прикраси з поліпропілену. Відзначено, що тривалість носіння прикрас була від 1 до 4 років. Контрольну групу склали 15 клінічно здорових пацієнтів при профілактичному огляді (n=15). Пацієнтам було проведено анкетування та усне опитування, клінічне дослідження ротової порожнини з визначенням індексу гігієни (ОHI-S) Гріна-Вермілліон, папілярний-маргінально-альвеолярний індекс (РМА) а також визначення електрокінетичної рухливості ядер клітин букального епітелію (ЕКРЯ КБЕ) за методикою Шахбазова В.Г. (1986) [9].

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

Результати обстеження пацієнтів були оброблені статистично з використанням параметричного критерію Стьюдента в програмі Statistica v. 10.0 [10].

Результати дослідження та їх обговорення.

При обстеженні пацієнтів основної групи було встановлено, що проколи язика зустрічалися у 45, проколи верхньої губи – у 17, нижньої губи – у 20, вуздечки верхньої губи – у 2 осіб. У порожнині рота визначалися прикраси з різних матеріалів. Медична сталь зустрічалася найчастіше – у 52 осіб (61,90 %). Титан і поліпропілен – у 21 (25,00 %) і 11 (13,09 %) відповідно. Для пірсингу порожнини рота пацієнтами використовувалися прикраси одного виду матеріалу. При опитуванні було встановлено, що ускладнення при загоєнні у осіб з прикрасами з медичної сталі визначалися у 28,88 % випадків. При наявності прикрас з титану і поліпропілену – в 4,76 % і 9,09 % випадків відповідно. Наявність алергічних реакцій на медичну сталь, яка використовується для виготовлення прикрас, було відзначено у 3,92 % осіб основної групи. Випадки алергії на інші матеріали не були виявлені.

При аналізі рівня культури стоматологічного здоров'я у осіб з пірсингом щелепно-лищевої ділянки, за результатами опитування та анкетування, виявлено, що в 1 підгрупі тільки 17,77 % осіб володіли стандартним методом чистки зубів. У 2 і 3 підгрупі рівень культури стоматологічного здоров'я був вище – 28,56 % і 36,36 % відповідно. У контрольній групі – 33,33 % (5 з 15). При об'єктивному огляді визначалися перифокальні запальні зміни в місцях локалізації прикрас. Найбільш часто вони відзначалися в підгрупі з прикрасами з медичної сталі – у 26,67 %. У підгрупах з прикрасами з титану і поліпропілену запальні зміни відзначалися у 4,76 % і 9,09 % осіб відповідно. При оцінці гігієнічного стану порожнини рота індекс ОHI-S коливався в залежності від наявності пірсингу порожнини рота і матеріалу прикраси.

У першій підгрупі (пацієнти з прикрасами з медичної сталі) показник ОHI-S був найбільшим. Середній показник – $1,64 \pm 0,07$ бали. Превалювали показники задовільною і незадовільною гігієни порожнини рота, у 37,78 % і 53,33 % осіб відповідно. Хороша гігієна ротової порожнини спостерігалася у

4 осіб (8,89%). При наявності титанових прикрас середній показник був нижче – $1,47 \pm 0,10$ бали. Хороша гігієна порожнини рота відзначалася в 9,50 % випадків. Більшість осіб мали задовільний або незадовільний рівень гігієни – 52,38 % і 38,09 % випадків відповідно. У 3 підгрупі (пацієнти з прикрасами з поліпропілену) задовільна гігієна порожнини рота визначалася в 63,63 %, хороша – в 9,09 % випадків. Середній показник ОНІ-S становив $1,37 \pm 0,62$ бали.

У контрольній групі середній показник індексу ОНІ-S був нижче – $1,26 \pm 0,02$ бали. У більшості випадків відзначалася задовільна гігієна порожнини рота – 60,00 %. Хороша гігієна – в 20,00 % випадків. При оцінці індексу РМА в середні значення становили: в 1 підгрупі – $18,56 \pm 0,63$ %, у 2 – $18,05 \pm 0,82$ %, в 3 – $17,91 \pm 1,25$ %. У контрольній групі індекс становив $12,8 \pm 0,26$ %. Слід зазначити, що у осіб з пірсингом в порожнині рота значення РМА підвищувався за рахунок наявності запальних змін слизової в місці контакту прикраси. У той же час запальні зміни папілярної і маргінальної ясен спостерігалися у 5,88 % обстежених (табл. 1).

Таблиця 1 – Індекс гігієни порожнини рота, РМА та ЕКРЯ КБЕ при наявності пірсингу орофациальної ділянки ($M \pm m$)

Індекси	Основна група			Контрольна група, n=15
	1 підгрупа, n=52	2 підгрупа, n=21	3 підгрупа, n=11	
Індекс гігієни (ОНІ-S), в балах	$1,64 \pm 0,07^{***}$	$1,47 \pm 0,10$	$1,37 \pm 0,62$	$1,26 \pm 0,02$
РМА, в балах	$18,56 \pm 0,63^{***}$	$18,05 \pm 0,82^{***}$	$17,91 \pm 1,25^{**}$	$12,80 \pm 0,26$
ЕКРЯ КБЕ, в %	$43,58 \pm 0,43^{***}$	$62,57 \pm 0,43^{***}$	$63,27 \pm 0,40^{***}$	$73,80 \pm 0,90$

Примітки: ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$ порівняно з показником контрольної групи.

У місцях контакту прикраси з маргінальною ясною відзначався рецесія ясенного краю в 58,33 % випадків. Локалізація рецесії при наявності прикрас верхньої і нижньої губи залежала від місця розташування прикраси. При визначенні класу рецесії за Міллером, в першій підгрупі 1 клас визначався в 44,44 %, 2 клас – в 17,77 % випадків. У 2 підгрупі рецесії 1 класу визначалися в 42,85 %, 2 клас – в 23,8 % випадків. У 3 підгрупі рецесії

1 класу визначалися в 45,45 % випадків. Також при трансплюмінаційній діагностиці відзначалися некаріозні ураження твердих тканин. Серед них більшою мірою відзначалися тріщини емалі. Найбільша кількість зубів з тріщинами емалі спостерігалася в 1 і 2 підгрупах $19,37 \pm 0,82$ % і $17,18 \pm 1,06$ % зубів. У 3 підгрупі – $4,87 \pm 0,66$ %. У групі контролю було діагностовано 4,27 % зубів з тріщинами. При визначенні ЕКРЯ КБЕ в контрольною групою показник склав $73,8 \pm 0,90$ % в підгрупах, де в якості прикрас використовувалися біоінертні титан і поліпропілен – $62,57 \pm 0,43$ % і $63,27 \pm 0,40$ % відповідно. У 1 підгрупі відзначалося достовірне значне зниження показника ЕКРЯ КБЕ до $43,58 \pm 0,43$ %. Таким чином, одержані нами результати вказують на залежність між матеріалом для виготовлення інтраоральних імплантів та порушеннями стану органів ротової порожнини. Наприклад, за даними Ю.М. Федотової [11], інтраоральний пірсинг здатен порушувати гомеостаз ротової порожнини, а одним із найважчих ускладнень є виникнення дефектів тканин зубів. За результатами досліджень О.В. Бондаренко [12], найчастішими ускладненнями після процедури пірсингу є запалення та періодонтит, що свідчить про актуальність продовження досліджень у даному напрямі та потребує їх продовження в експерименті.

Висновки

- Індекс гігієни ОНІ-S був найвищим в 1 підгрупі і був підвищений в порівнянні з контрольною групою, що говорить про найбільший вплив на гігієнічний стан ротової порожнини у пацієнтів з пірсингом з медичної сталі.
- Папілярно-маргінально-альвеолярний індекс (РМА) був підвищений у всіх трьох підгрупах в порівнянні з контрольною, що говорить про наявність запальних змін слизової оболонки в місці контакту з прикрасою.
- Зміни показника ЕКРЯ КБЕ у пацієнтів 2 і 3 підгруп є результатом механічного впливу на слизову оболонку рота прикрас з титану і поліпропілену.
- Найбільш значущі відхилення показника ЕКРЯ КБЕ відзначалися у пацієнтів 1 підгрупи з прикрасами з медичної сталі, які характеризували розвиток стійкої мембранної патології при тривалому подразненні Ni-містким матеріалом.

Перспективи подальших досліджень. Планується продовження досліджень в умовах експерименту для встановлення впливу інтраорального пірсингу на структуру органів ротової порожнини з метою визначення найбільш безпечного матеріалу для виготовлення імплантів.

References

- Abramenkova VV. *Sotsialnaya psikhologiya detstva* [Social psychology of childhood]. Uchebnik. M; 2008. 432 p. [Russian]

2. Struev IV, Semenyuk VM, Naumkina EV, Odinokiy AI. Mikroflora ranevogo kanala pri pirsinge yazyka, verkhney i nizhney guby i ee chuvstvitelnost k antibakterialnym preparatam [Microflora of wound channel at piercing of language, overhead and lower lip and their sensitiveness to antibacterial preparations]. *Institut stomatologii*. 2008; 1: 94. [Russian]
3. Bone A, Ncube F, Nichols T, Noah ND. Body piercing in England: a survey of piercing at sites other than earlobe. *British Medical Journal*. 2008; 336(7658): 1426–8. PMID: 18556275. PMCID: PMC2432173. DOI: 10.1136/bmj.39580.497176.25
4. Akulovich AV, Neyzberg DM, Blum SA. Stomatologicheskie piercing myagkikh tkaney polosti rta [Stomatological aspects of piercing of soft tissues of cavity of mouth]. *Stomatolog*. 2003; 4: 37–40. [Russian]
5. Hwang LY, Kramer JR, Troisi C, Bull L, Grimes CZ, Lyster R, et al. Relationship of cosmetic procedures and drug use to hepatitis C and hepatitis B virus infections in a low-risk population. *Hepatology*. 2006; 44(2): 341–51. PMID: 16871571. DOI: 10.1002/hep.21252
6. Lysenkova II, Vasilev YuL. Osobennosti stomatologicheskogo statusa u patsientov s lingvalnym pirsingom [Features of stomatological status for patients with tongue piercing]. *Sbornik nauchnykh trudov regionalnoy konferentsii molodykh uchenykh MGMSU*. M.; 2008: 8–9. [Russian]
7. Kapferer I, Beier US, Persson RG. Tongue Piercing: The Effect of Material on Microbiological Findings. *Journal of Adolescent Health*. 2011; 49(1): 76–83. PMID: 21700161. DOI: 10.1016/j.jadohealth.2010.10.008
8. Kloppenburg G, Maessen JG. Streptococcus endocarditis after tongue piercing. *J Heart Valve Dis*. 2007; 3: 328–30. PMID: 17578056
9. Shakhbazov VG, Kolupaeva TV, Nabokov AL. Novyy metod opredeleniya biologicheskogo vozrasta cheloveka [New method of determination of biological age of man]. *Laboratornoye delo*. 1986; 7: 404–7. [Russian]
10. Glants S. *Mediko-biologicheskaya statistika* [Medical-biological statistics]. Per s angl. M: Praktika; 1998. 459 p. [Russian]
11. Fedotova YuM, Vodolazhskaya KD. Vliyanie pirsinga na stomatologicheskoe zdorove [Influence of piercing on a stomatological health]. *Mezhdunarodnyy studencheskiy nauchnyy vestnik*. 2016. № 6. Available from: <http://www.eduherald.ru/ru/article/view?id=16684> [Russian]
12. Bondarenko OV. Analiz provedenogo anketuvannya osib z pirsingom [An analysis of the conducted questionnaire of persons is from piercing]. *Visnik problem biologiyi i meditsini*. 2017; 35: 91–5. [Ukrainian]

УДК 616.31:613.4

**СТОМАТОЛОГИЧЕСКИЙ СТАТУС И ПОКАЗАТЕЛИ
ЭЛЕКТРОКИНЕТИЧЕСКОЙ ПОДВИЖНОСТИ ЯДЕР КЛЕТОК
БУККАЛЬНОГО ЭПИТЕЛИЯ У ЛИЦ С ИНТРАОРАЛЬНЫМ ПИРСИНГОМ
Рябоконь Е. Н., Шатов П. А., Камина Т. В., Стоян Е. Ю.**

Резюме. В статье рассмотрены вопросы оценки стоматологического статуса пациентов и влияние интраорального пирсинга на гигиенические индексы ротовой полости и электрокинетическую подвижность ядер клеток буккального эпителия. Всего было обследовано 84 пациента с пирсингом орофациальной области. Пациенты были разделены на 3 подгруппы, в зависимости от материала украшения: 1 подгруппа – украшения из медицинской стали (n=52), 2 подгруппа – из титана (n=21), 3 подгруппа (n=11) – из полипропилена. Отмечено, что длительность ношения украшений была от 1 до 4 лет. Контрольную группу составили 15 клинически здоровых пациентов при профилактическом осмотре (n=15). Пациентам было проведено анкетирование и устный опрос, клиническое исследование ротовой полости с определением индекса гигиены Грина-Вермиллион, определен папиллярно-маргинально-альвеолярный индекс и электрокинетическая подвижность ядер клеток буккального эпителия по методике Шахбазова В.Г. Было установлено, что индекс гигиены в I подгруппе пациентов, которым установлено украшение из медицинской стали, был повышенным по сравнению с контрольной группой, что говорит о наибольшем влиянии стали как материала на гигиеническое состояние полости рта у пациентов с пирсингом. Папиллярно-маргинально-альвеолярный индекс был повышен во всех трех подгруппах по сравнению с контрольной, что говорит о наличии воспалительных изменений слизистой оболочки в месте контакта с украшением. Изменения показателя электрокинетической подвижности ядер клеток буккального эпителия у пациентов 2 и 3 подгрупп являются результатом механического воздействия на слизистую оболочку рта украшений из титана и полипропилена. Наиболее значимое отклонение показателя электрокинетического подвижности ядер клеток буккального эпителия отмечалось у пациентов 1 подгруппы с украшениями из медицинской стали, что свидетельствует о развитии устойчивой мембранной патологии при длительном раздражении Ni-вместительным материалом.

Ключевые слова: интраоральный пирсинг, ротовая полость, буккальный эпителий, титан, медицинская сталь, полипропилен.

UDC 616.31:613.4

Dental Status and Indicators of Electrokinetic Mobility Nuclei of Cells of Buccal Epithelium in People with Intraoral Piercing**Pyabokon E., Shatov P., Kamina T., Stoyan E.**

Abstract. The article deals with the questions of assessing the dental status of patients and the influence of intraoral piercing on the hygienic indexes of the oral cavity and the electro kinetic mobility of nuclei of buccal epithelium cells.

Material and methods. The research was conducted on the basis of the Department of Therapeutic Dentistry of the Kharkiv National Medical University in 2012-2016. A total of 84 patients with orphasic piercing were examined. Patients were divided into 3 subgroups, depending on the material of the decoration. The 1st subgroup comprised jewelry made of medical steel (n=52), the 2nd subgroups involved titanium jewelry (n=21), and the 3rd subgroup (n=11) included decorations made of polypropylene. It was noted that the length of wearing jewelry was from 1 to 4 years. The control group consisted of 15 clinically healthy patients in a prophylactic examination (n=15). Patients were questioned and oral, clinical examination of the oral cavity with the definition of the hygiene index (OHI-S) Green-Vermillion, the papillary-marginal-alveolar index, as well as the determination of the electrokinetic mobility of the nucleus of the buccal epithelium cells (ECRI CBE) by V. G. Shahbazov's method.

Results and discussion. During the examination of patients in the main group, it was found out that the puncture of the tongue occurred in 45 people, the puncture of the upper lip had 17 people, the lower lip was punctured in 20 cases, and the bridges of the upper lip were punctured in 2 people. Ornament from various materials was determined in the cavity of the mouth. Medical steel was found most often, it was in 52 people (61.90 %). Titanium and polypropylene jewelry were detected in 21 (25 %) and 11 (13.09%) people, respectively. Patients for piercing of the mouth used oral piercing of one type of material. The survey found that complications in healing in patients with medical decorations were determined in 28.88 % of cases. The jewelry of titanium and polypropylene were met in 4.76 % and 9.09 % of cases, respectively. The allergic reactions to medical steel were noted in 3.92% of the people in the main group. Cases of allergy to other materials were not detected. It was found that the OHI-S hygiene index in the 1st subgroup of patients who were implanted with medical steel was the highest and elevated compared to the control group, which indicated the greatest impact on the hygienic condition of the oral cavity in patients with piercing. The papillary-marginal-alveolar index was elevated in all three subgroups compared with the control, which indicated inflammatory changes in the alveolar mucosa at the site of contact with the ornament. Changes in the index of electro kinetic mobility of buccal epithelial cell nuclei in patients of the 2nd and 3rd subgroups were the results of mechanical effect on the oral mucosa of titanium and polypropylene jewelry.

Conclusions. Thus, the most significant deviations of the index of electro kinetic mobility of the nuclei of buccal epithelium cells were observed in patients of the 1st subgroup with jewelry made of medical steel, which characterized the development of stable membrane pathology during prolonged stimulation with Ni-capacious material.

Keywords: intraoral piercing, oral cavity, buccal epithelium, titanium, medical steel, polypropylene.

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

Стаття надійшла 01.04.2019 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs04.04.200

УДК 616.71-74.2+ 004.652.4+004.827

Черненко В. М.¹, Любченко О. В.², Кочина М. Л.³

СИСТЕМА ПІДТРИМКИ ПРИЙНЯТТЯ РІШЕННЯ ЛІКАРЕМ ЩОДО ВИБОРУ МЕТОДА ДЕНТАЛЬНОЇ ІМПЛАНТАЦІЇ

¹Сумський державний університет, Україна

²Харківська медична академія післядипломної освіти, Україна

³Чорноморський національний університет імені Петра Могили, Миколаїв, Україна

kochinaml@gmail.com

Метою роботи було розроблення системи підтримки прийняття рішень лікарем щодо вибору методу дентальної імплантації.

При проведенні дентальної імплантації у лікаря виникає питання вибору оптимального її методу, що залежить від наявних клінічних особливостей соматичного та стоматологічного стану пацієнта. У теперішній час лікар приймає рішення, засновані на багаторічному досвіді та інтуїції, але в умовах прискореного розвитку медичних технологій такий підхід гальмує розвиток. В цих умовах у лікаря виникає гостра необхідність обробки великого обсягу даних одночасно, що потребує використання сучасних інформаційних технологій.

Для розроблення системи підтримки прийняття рішення лікарем було проаналізовано результати дентальної імплантації 90 пацієнтів, яким було встановлено 180 імплантів. Пацієнтам виконувалися методи безпосередньої дентальної імплантації з негайним або відстроченим навантаженням, а також стандартна двох етапна імплантація за показаннями. Показано, що прогнозування результату дентальної імплантації з загальною точністю прогнозу у 94,5% може бути виконано за інтраопераційними показниками – глибиною ясенної борозни та коефіцієнтом стабільності імплантату (ISQ- Implant Stability Quotient). Побудова моделей прогнозу результату дентальної імплантації проведена з використанням системи нечіткого виведення Сугено та алгоритму гірської кластеризації. Встановлено, що з використанням розроблених систем підтримки прийняття рішень та набору моделей за інтраопераційними показниками хворих можна отримати прогноз успішності проведення дентальної імплантації за різними методами, що дозволяє у кожному конкретному випадку оптимально обрати метод імплантації або скорегувати план реабілітації пацієнта у випадку отримання несприятливого прогнозу.

Ключові слова: дентальна імплантація, негайне та відстрочене навантаження, система підтримки прийняття рішень лікарем, нечітка логіка.

Зв'язок робіт з науковими програмами, планами, темами. Стаття є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри стоматології дитячого віку, ортодонції та імплантології Харківської медичної академії післядипломної освіти «Патогенетичні підходи до методів діагностики та лікування основних стоматологічних захворювань на основі вивчення механізмів захворювань скронево-нижньощелепного суглобу, аномалій розвитку щелеп та зубів з використанням вітчизняних імплантів», № державної реєстрації 0113U000975.

Вступ. В останні роки дентальна імплантація (ДІ) стала найбільш затребуваним методом лікування повної або часткової відсутності зубів. Протезування на дентальних імплантатах є методом вибору при реабілітації пацієнтів з дефектами зубних рядів та дозволяє вирішити питання професійного, соціального, психологічного, фізіологічного, естетичного характеру [3, 6].

В теперішній час найчастіше використовують наступні методи ендосальної ДІ - стандартна дентальна імплантація з негайним та відстроченим навантаженням (СДДІ) та метод безпосередньої дентальної імплантації (МБДІ). Другий метод також виконується у двох модифікаціях: метод безпосередньої імплантації з відстроченим навантаженням (МБІВН) та метод безпосередньої дентальної імплантації з негайним навантаженням (МБІНН) [9, 8, 13, 16].

У кожному конкретному випадку, виходячи з наявних клінічних особливостей соматичного та стоматологічного стану пацієнта, у лікаря виникає питання вибору оптимального методу ДІ. Складність лікарських рішень зумовлена високим рівнем відповідальності, і найчастіше, рішення приймаються не за одним критерієм, а за сукупністю багатьох розглянутих одночасно. У теперішній час у лікарському середовищі домінують рішення, засновані на багаторічному досвіді та інтуїції фахівця, але в умовах прискореного розвитку медичних технологій таке домінування гальмує розвиток.

В таких умовах виникає гостра необхідність обробки великого обсягу даних одночасно, що потребує використання сучасних інформаційних технологій.

В теперішній час рішення щодо вибору методу ДІ приймається лікарем на основі особистого досвіду та інтуїції, а також за бажанням пацієнта. При цьому необхідно одночасно аналізувати та враховувати певну кількість клінічних показників хворого, що буває досить складно. Для підтримки прийняття рішень в умовах необхідності одночасного аналізу багатьох показників призначені медичні системи підтримки прийняття рішень (СППР) лікарем, які можуть бути використані для поліпшення якості лікування і зниження рівня, пов'язаних з ним ускладнень [1, 4, 10].

Системи підтримки прийняття лікарських рішень призначені надавати допомогу у виборі найкращого рішення з багатьох можливих у конкретній ситуації (завдання оптимізації) або забезпечувати впорядкування можливих рішень за їх перевагою (завдання ранжирування).

У загальному випадку СППР складається з 3-х основних компонентів: сховища вихідних даних (бази даних); набору технічних засобів і методів вилучення, обробки та завантаження даних; набору засобів інтелектуальної обробки даних (Data Mining) [2, 7, 18].

Створення кожного з компонентів СППР лікарем являє собою складне технічне завдання, яке вирішується різними методами, вибір яких визначається особливостями медичних потреб.

Мета роботи – розроблення системи підтримки прийняття рішень лікарем щодо вибору методу дентальної імплантації.

Матеріали та методи дослідження. Вирішення завдання вибору оптимальної тактики (ДІ) пов'язане з необхідністю урахування показників конкретного пацієнта та прогнозування можливого (позитивного або негативного) результату хірургічного утручання. Для розроблення СППР було проаналізовано результати дентальної імплантації 90 пацієнтів, яким було встановлено 180 імплантатів. Усіх хворих було поділено на дві групи. Хворим першої групи було проведено СДДІ, другої групи – МБДІ. Друга група була поділена на дві підгрупи: хворим першої підгрупи було виконано імплантацію методом безпосередньої імплантації з відстроченим навантаженням (МБІВН); другий – методом безпосередньої дентальної імплантації з негайним навантаженням (МБІНН).

Передопераційні лабораторні дослідження хворих включали клінічні аналізи крові та сечі, бактеріологічний посів з порожнини рота, а також біохімічні дослідження (визначення рівня цукру, кальцію і фосфору в крові). За результатами рентгенологіч-

них досліджень проводилося визначення коефіцієнта абсорбції (КА) тканин щелеп. За допомогою апарату Osstell ISQ інтраопераційно проводилася оцінка коефіцієнта стабільності імплантату (ISQ-Implant Stability Quotient) після його встановлення. Вимірювалася глибина ясеневі борозни (ГБ) методом зондування, визначався індекс кровоточивості ясен (ІК), також враховувався номер зуба, на місце якого встановлювався імплантат.

Дослідження виконані з дотриманням основних положень «Правил етичних принципів проведення наукових медичних досліджень за участю людини», затверджених Гельсінської декларацією (1964-2013 рр.), ІСН GCP (1996 р.), Директиви ЄС № 609 (від 24.11.1986 р.), наказів МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р., № 944 від 14.12.2009 р., № 616 від 03.08.2012 р.

Статистичне оброблення результатів досліджень проводилося з використанням описативної статистики. Для попередньої оцінки впливу передопераційних та інтраопераційних показників на результат операції використовувалися статистичні критерії порівняння двох незалежних вибірок: Манна-Уїтні (M-W Z) і Вальда-Вольфовица (W-W Z) при довірчій ймовірності 95% [5].

Одним з поширених методів інтелектуального аналізу даних є нечітка логіка (англ. Fuzzy logic). Його ефективність особливо помітна при аналізі структури і поведінки складних систем, в яких, як правило, присутні різні фактори невизначеності. Нечітка логіка широко застосовується в медичних дослідженнях, оскільки в багатьох випадках достатньо складно чітко поділити хворих на групи за ступенем важкості стану або іншими ознаками. Завжди виникають ситуації, коли є проміжні стани, при яких точно віднести хворого до відповідної групи не вдається. Нечіткі методи дозволяють оцінити ступень приналежності хворого до кожної з груп та визначити до якої він відноситься у більшому ступені, що здійснюється на основі відповідних нечітких моделей та правил [17].

Нечітка модель - це інформаційно-логічна модель, яка представлена сукупністю нечітких правил і механізмів нечіткого виведення. Нечіткі правила формують зв'язок між вхідними даними і результатом у вигляді формальної записи (відповідно до теорії нечітких множин), а механізм нечіткого виведення забезпечує отримання бажаного результату (прогнозу) за вхідними даними з використанням нечітких правил.

Процес синтезу нечіткої моделі на основі даних кластеризації потребує проведення процедури оптимізації, яка виконується з метою зменшення кількості нечітких правил. Для цього після отримання моделі прогнозу з використанням виділених

нечітких правил проводиться оцінка його точності. Наступним кроком є змінення параметрів алгоритму субтрактивної кластеризації та циклічне повторення процесу до тих пір, поки кількість кластерів не буде мінімальною при потрібному рівні точності. Описана тактика застосовується для точної настройки моделі.

В процесі нечіткого виведення кожне нечітке правило апроксимується деякою математичною функцією (функцією приналежності), найчастіше для цього використовується функція Гауса. Більш точне налаштування нечіткої моделі здійснюється шляхом зміни параметрів цієї функції.

Для оброблення результатів обстеження пацієнтів та інтелектуального аналізу даних в якості інструментарію був використаний пакет програм Scilab [15]. Цей пакет безкоштовний та вільно розповсюджується. За своїми можливостями та інтерфейсом цей пакет можна порівняти з пакетом MATLAB. Scilab - це система комп'ютерної математики, яка призначена для виконання інженерних та інших обчислень, таких як рішення нелінійних рівнянь і систем, задач лінійної алгебри та задач оптимізації. Пакет може бути використаний для диференціювання та інтегрування, оброблення експериментальних даних, рішення звичайних диференціальних рівнянь і систем.

Результати та їх обговорення. На першому етапі розроблення СППР лікарем щодо методу ДІ було проведено попередню оцінку показників хворих з метою визначення найбільш інформативних для прогнозування результату імплантації. Оскільки клініко-лабораторні та інструментальні дослідження, які проводяться при ДІ, містять надмірну кількість даних, які використовуються безпосередньо лікарями на різних етапах ведення пацієнтів, для виділення найбільш значущих показників було використано їх попередній відбір із застосуванням статистичних критеріїв.

На другому етапі розроблення СППР було проведено синтез моделей прогнозу результатів ДІ. Першим кроком в цьому процесі є виявлення закономірностей зміни показників хворих при різних результатах ДІ (позитивних або негативних). Для цього було використано субтрактивну кластеризацію (за гірським методом) показників хворих, яка відповідає принципу навчання без учителя [11]. Цей метод кластеризації дозволяє розділити пацієнтів на групи, в яких механізми впливу досліджуваних показників на результат ДІ східні, що в подальшому може бути використано для прогнозування результату. Алгоритм субтрактивної кластеризації не вимагає завдання конкретної кількості клас-

терів заздалегідь, ця кількість визначається в результаті його роботи. При використанні цього методу кластеризації кількість одержаних кластерів залежить від параметрів використаного алгоритму та особливостей даних хворих.

Третім етапом побудови ССПР лікарем є оцінка точності прогнозу, який може бути отриманий з використанням розроблених моделей. Після визначення необхідної кількості кластерів та налаштування моделі прогнозу проводиться повторна оцінка її роботи. Для цього змінюють параметри функції приналежності і циклічно повторюють процес до тих пір, поки не буде досягнутий мінімум помилок прогнозування.

Такому процесу синтезу та оптимізації піддаються всі моделі, одержані з використанням даних хворих досліджуваних груп, після чого формальний запис моделей зберігається в базі моделей прогнозу результатів ДІ. При необхідності прогнозування результату ДІ ці моделі з бази можуть бути отримані та використані для роботи в системі підтримки прийняття рішення лікарем.

Попередній відбір інформативних ознак для прогнозування результату дентальної імплантації. Результати оцінки значимості впливу відібраних клінічних показників на результат ДІ наведено в табл. 1.

Аналіз даних, наведених в табл. 1, показав, що для всіх типів ДІ найбільш значимими показниками є ГБ та показник ISQ, які й були використані для побудови моделей прогнозу результату ДІ.

При побудові моделі прогнозу було використано показники хворих, які знаходилися у наступних діапазонах: в групі СДДІ ГБ знаходилася у діапазоні 0,5 – 3,0 мм, ISQ у діапазоні 50 – 89; у групі МБДІ

Таблиця 1 – Зв'язок клінічних показників з результатом дентальної імплантації

Показник	Методика імплантації	Значення критеріїв	
		M-W Z; p	W-W Z; p
Глибина борозни	МБІВН	-3,6804; 0,0002*	-3,1128; 0,0019*
	МБІНН	-3,2537; 0,0011	-4,8589; 0,0000*
	СДДІ	-4,4125; 0,00001*	-9,2920; 0,00000*
ISQ	МБІВН	4,3307; 0,00002*	-7,7952; 0,00000*
	МБІНН	3,9265; 0,00009*	-4,8589; 0,00000*
	СДДІ	3,5596; 0,0004*	-9,2920; 0,00000*
КА	МБІВН	1,9232; 0,0544	0,6329; 0,5268
	МБІНН	1,9381; 0,0526	0,7969; 0,4255
	СДДІ	0,0938; 0,9252	-0,7829; 0,4336
Номер зуба	МБІВН	2,2553; 0,0241*	-1,2399; 0,2149
	МБІНН	2,1992; 0,0278*	-0,8190; 0,4127
	СДДІ	-1,4079; 0,1591	0,7641; 0,4448

Примітка: * - вплив показника на результат ДІ статистично значимий (p<0,05).

ГБ знаходилася у діапазоні 0,5 – 3,0 мм, ISQ у діапазоні 54 – 87. Наведені діапазони обмежують область використання моделі прогнозу результату ДІ. Якщо хворий буде мати значення показників, які виходять за означені межі, модель не буде працювати. Для подолання цих обмежень у подальшому потрібно збільшити групу хворих, дані яких використані для розроблення моделі, що дозволить охопити більші діапазони можливих значень показників.

Синтез нечіткої моделі прогнозу результату дентальної імплантації

Для побудови моделі прогнозу результату ДІ була використана система нечіткого виведення Сугено, яка виконується за такою непарною базою:

$$(x_1 = \tilde{a}_{1j} \Theta_j \ x_2 = \tilde{a}_{2j} \Theta_j \dots x_n = \tilde{a}_{nj} \Theta_j) \Rightarrow \\ \Rightarrow y_j = b_{j0} + \sum_{i=1,n} b_{ji} x_i,$$

де $\tilde{a}_{nj}$ - нечіткий терм, яким оцінюється вхідна змінна x_n в j -м правилі; n – кількість правил в базі; Θ_j – логічна операція, що поєднує фрагменти j -го правила (логічна операція «І», «АБО»); $\Rightarrow$ – нечітка імплікація; b_{ji} – коефіцієнти лінійної функції (продукції), представлені дійсними числами.

Нечіткі правила можуть бути отримані виходячи з експертних оцінок або штучно синтезовані за результатами кластеризації. Нами було використаний підхід, при якому кожному кластеру ставиться у відповідність одне нечітке правило виду:

«ЯКЩО $x = x'$, ТОДІ $y = y'$ »,

де x - вхідне значення показника, y - вихідне значення показника, x' , y' - нечіткі терми «БЛИЗЬКО x », «БЛИЗЬКО y ». Координати максимумів функцій приналежності приймаються рівними центрам отриманих кластерів. Функції приналежності цих нечітких термів задаються функцією Гауса [12]:

$$\mu^t(x) = \begin{cases} e^{-\frac{(x-b)^2}{2c^2}}, & x \neq b \\ 1, & x = b \end{cases}$$

де $\mu^t(x)$ - функція приналежності змінної x к терму t ; b - параметр функції приналежності, що відповідає координаті максимуму (в даному випадку - координаті центру кластера); c - параметр стиснення-розтягування функції приналежності.

Для отримання нечітких правил формувалася матриця з відібраних раніше показників хворих. Ці дані піддавалися субтрактивній кластеризації, так само відомої як алгоритм гірської кластеризації. Кожному отриманому кластеру ставилося у відпо-

відність одне нечітке правило, а координатам їх центрів були координати максимуму функцій приналежності (параметр b). За набором логічних правил і функцій приналежності було сформовано нечітку базу знань, а її формальна запис утворив модель прогнозу результату ДІ.

Після синтезу бази знань виконувалася процедура її підстроювання. Далі проводилося порівняння отриманого прогнозу з фактичним результатом ДІ в кожного хворого, що дозволило визначити точність роботи моделі прогнозу.

З метою мінімізації значення помилки прогнозу було проведено налаштування параметрів стиснення-розтягування функцій приналежності (параметр c). Ця процедура циклічно повторювалася до тих пір, поки рівень розбіжності між прогнозами і фактичними результатами ДІ не стане мінімальним.

Алгоритм процесу синтезу нечіткої моделі прогнозу наведено на **рис. 1**.

За даними груп пацієнтів, яким було проведено ДІ за різними методами, було отримано три нечіткі моделі, кожна з яких складається з двох нечітких логічних рівнянь, двох функцій приналежності нечітких правил, які оцінюють відповідну вхідну змінну, та двох лінійних функцій в виведеннях нечітких правил для прогнозу результату ДІ.

Правила бази знань розробленої моделі відповідають системі нечітких логічних рівнянь:

$$\mu_{\text{Результат ДІ}}^1(X) = \mu_{\text{ГБ}}^1(x_{\text{ГБ}}) \wedge \mu_{\text{ISQ}}^1(x_{\text{ISQ}}),$$

$$\mu_{\text{Результат ДІ}}^2(X) = \mu_{\text{ГБ}}^2(x_{\text{ГБ}}) \wedge \mu_{\text{ISQ}}^2(x_{\text{ISQ}}),$$

де $\mu_{\text{Результат ДІ}}^n(X)$ – ступень виконання правил нечіткої бази знань для вхідного вектора показників $X = \{x_{\text{ГБ}}, x_{\text{ISQ}}\}$; $\mu_{\text{ГБ}}^n(x_{\text{ГБ}})$, $\mu_{\text{ISQ}}^n(x_{\text{ISQ}})$ – функції приналежності показника стану імплантату нечіткому терму бази знань.

Хворим першої групи було проведено СДДІ, другої групи – МБДІ. Друга група була поділена на дві підгрупи: хворим першої підгрупи було виконано імплантацію методом безпосередньої імплантації з відстроченим навантаженням (МБІВН); другій – методом безпосередньої дентальної імплантації з негайним навантаженням (МБІНН).

У **табл. 2, 4 та 6** наведені розраховані координати вершин і параметри стиснення-розтягування функцій приналежності нечітких правил моделі прогнозу результату дентальної імплантації (МБІВН, МБІНН, СДДІ). У **табл. 3, 5 та 7** наведені розраховані коефіцієнти лінійних функцій в виведеннях нечітких правил моделі прогнозу результату дентальної імплантації (МБІВН, МБІНН, СДДІ).

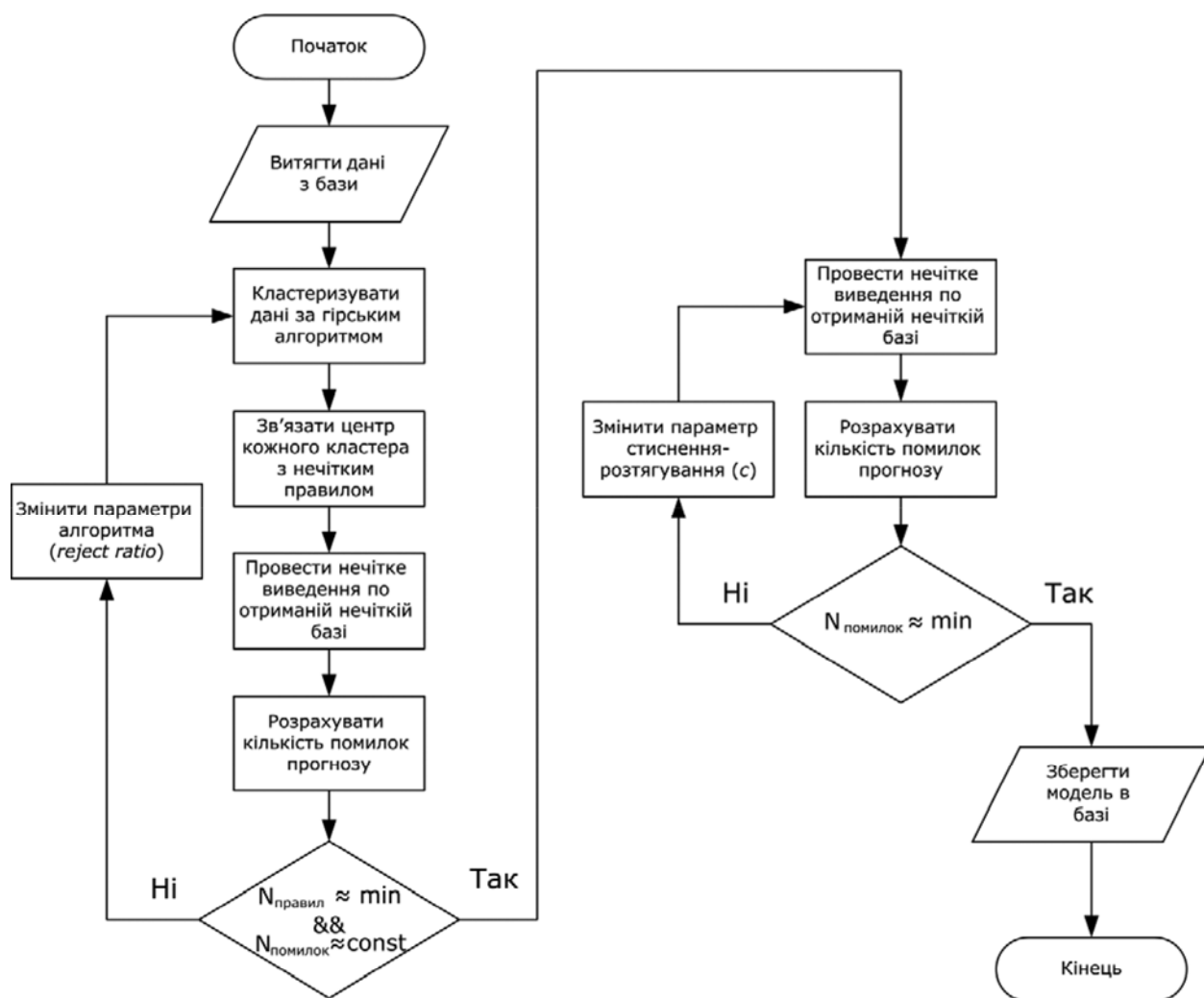


Рис. 1. Алгоритм процесу синтезу моделі прогнозу результату дентальної імплантації

Таблиця 2 – Координати вершин і параметри стиснення-розтягування функцій приналежності нечітких правил моделі прогнозу результату ДІ за методом МБІВН

№ правила	Параметри функцій приналежності	Значення параметрів	
		Глибина борозни	Показник ISQ
1	b_1	1,055746	73,000094
	c_1	0,262485	5,835691
2	b_2	0,964476	86,990835
	c_2	0,398855	5,853754

Таблиця 3 – Коефіцієнти лінійних функцій в виведеннях нечітких правил моделі прогнозу результату ДІ за методом МБІВН

№ правила	Параметри функції продукції		
	Глибина борозни	Показник ISQ	Залишковий член
1	0,400474	-0,014466	1,609023
2	-0,108628	-0,020461	2,855365

Таблиця 4 – Координати вершин і параметри стиснення-розтягування функцій приналежності нечітких правил моделі прогнозу результату ДІ за методом МБІНН

№ правила	Параметри функцій приналежності	Значення параметрів	
		Глибина борозни	Показник ISQ
1	b_1	0,291792	5,909645
	c_1	2,104007	73,012366
2	b_2	0,258105	6,412116
	c_2	1,634612	86,726019

Таблиця 5 – Коефіцієнти лінійних функцій в виведеннях нечітких правил моделі прогнозу результату ДІ за методом МБІНН

№ правила	Параметри функції продукції		
	Глибина борозни	Показник ISQ	Залишковий член
1	0.482050	-0,041961	3,168711
2	0.060812	-0,009062	1,682859

Таблиця 6 – Координати вершин і параметри стиснення-розтягування функцій приналежності нечітких правил моделі прогнозу результату ДІ за методом СДДІ

№ правила	Параметри функцій приналежності	Значення параметрів	
		Глибина борозни	Показник ISQ
1	b_1	0,226457	5,523672
	c_1	0,871261	75,989118
2	b_2	0,180618	5,548401
	c_2	1,190564	64,008144

Таблиця 7 – Коефіцієнти лінійних функцій в виведеннях нечітких правил моделі прогнозу результату ДІ за методом СДДІ

№ правила	Параметри функції продукції		
	Глибина борозни	Показник ISQ	Залишковий член
1	0.337698	-0,013881	1,794531
2	0.374132	-0,047495	3,662677

Система підтримки прийняття рішення лікарем при проведенні

дентальної імплантації. Для отримання прогнозу результату ДІ з використанням розроблених нечітких моделей їх формалізований опис має бути завантажено в машину нечіткого виведення Сугено, яка за вхідними даними (ГБ та ISQ) на виході формує прогноз результату. З використанням ССПР та набору розроблених моделей за вхідними даними можна отримати прогноз успішності проведення ДІ за різними методами (СДДІ, МБІВН та МБІНН). Це дозволяє у кожному конкретному випадку оптимально обрати метод імплантації або скорегувати план реабілітації пацієнта у випадку отримання несприятливого прогнозу.

На **рис. 2** наведено структурно-функціональну схему СППР лікаря щодо методу ДІ, на який виділено описані раніше етапи її розроблення.

Під час синтезу моделей прогнозу результату ДІ використовувався інструментальний пакет нечіткої логіки sciFLT, який працює всередині системи комп'ютерної алгебри Scilab і реалізує машину нечіткого виведення Сугено. Можливості пакету нечіткої логіки sciFLT надлишкові для практичного застосування, а складний командний інтерфейс системи Scilab робить її мало придатною для використання в лікарській практиці. Тому для практичного застосування в системі підтримки прийняття рішень було розроблено програмний застосунок (ПЗ), в якій інтегрована машина нечіткого виведення Сугено з завантаженими моделями прогнозу результату ДІ. Розроблений ПЗ має зручний графічний інтерфейс користувача, що дозволяє його використовувати у практичній діяльності лікаря.

Для розроблення ПЗ обрана програмна платформа Microsoft.NET Framework і прикладний програмний інтерфейс Windows Forms, який реалізує доступ до стандартних елементів графічного інтерфейсу Microsoft Windows (вікна, кнопки, меню і т. ін.) в керованому коді середовища виконання.NET.

Використання Windows Forms значно спростило розробку функціонального, призначеного для користувача інтерфейсу програмного застосунок в стилі Microsoft Windows. Для реалізації машини нечіткого логічного виведення використана вільно поширювана програмна бібліотека Fuzzy Logic Library for Microsoft.Net (fuzzynet) [14].

На **рис. 3** наведено принцип прийняття рішення лікарем щодо вибору методу ДІ на основі прогнозу його результату.

СДДІ є більш традиційним та достатньо розробленим методом ДІ та використовується у наступних випадках, коли інші методи ДІ не можуть бути застосовані, наприклад, при тривалій відсутності зуба, або наявності кістки та вираженого запального процесу щелепи на місці екстракції зуба. При розробленні СППР було враховано, що при СДДІ система буде формувати тільки прогноз результату імплантації, тому що у цьому випадку іншого шляху проведення ДІ вже немає. Якщо прогноз буде негативним ще на етапі встановлення імплантату лікар буде мати змогу вжити додаткові заходи, щоб покращити становище. До таких заходів можна віднести призначення препаратів, які поліпшують мікроциркуляцію у тканинах щелепи та фізіопроцедур (лазер-терапію, магнітотерапію та ін.), що дозволить досягти позитивного результату ДІ.

При проведенні МБІВН також можливі два прогнозовані результати - позитивний та негативний. В разі позитивного прогнозу лікар може продовжувати виконання цього методу ДІ або, в деяких випадках, є можливість застосування негайного навантаження. Якщо за даними пацієнта прогнозується негативний результат, як і у випадку з СДДІ, рекомендується вжити додаткові заходи, які дозволять покращити результат.

У випадку, коли виконується МБІНН, при позитивному прогнозі буде рекомендовано продовжити виконання методу, при негативному – виконувати метод МБІВН, тобто не проводити негайне навантаження.

Таким чином, розроблена СППР лікарем дозволяє зробити прогноз результату ДІ за інтраопераційними показниками та обрати у кожному конкретному випадку її оптимальний метод.

Головне вікно розробленого програмного застосунок наведено на **рис. 4**. Для отримання прогнозу до відповідних полів вводу вводяться дані конкретного хворого, після чого натискається кнопка

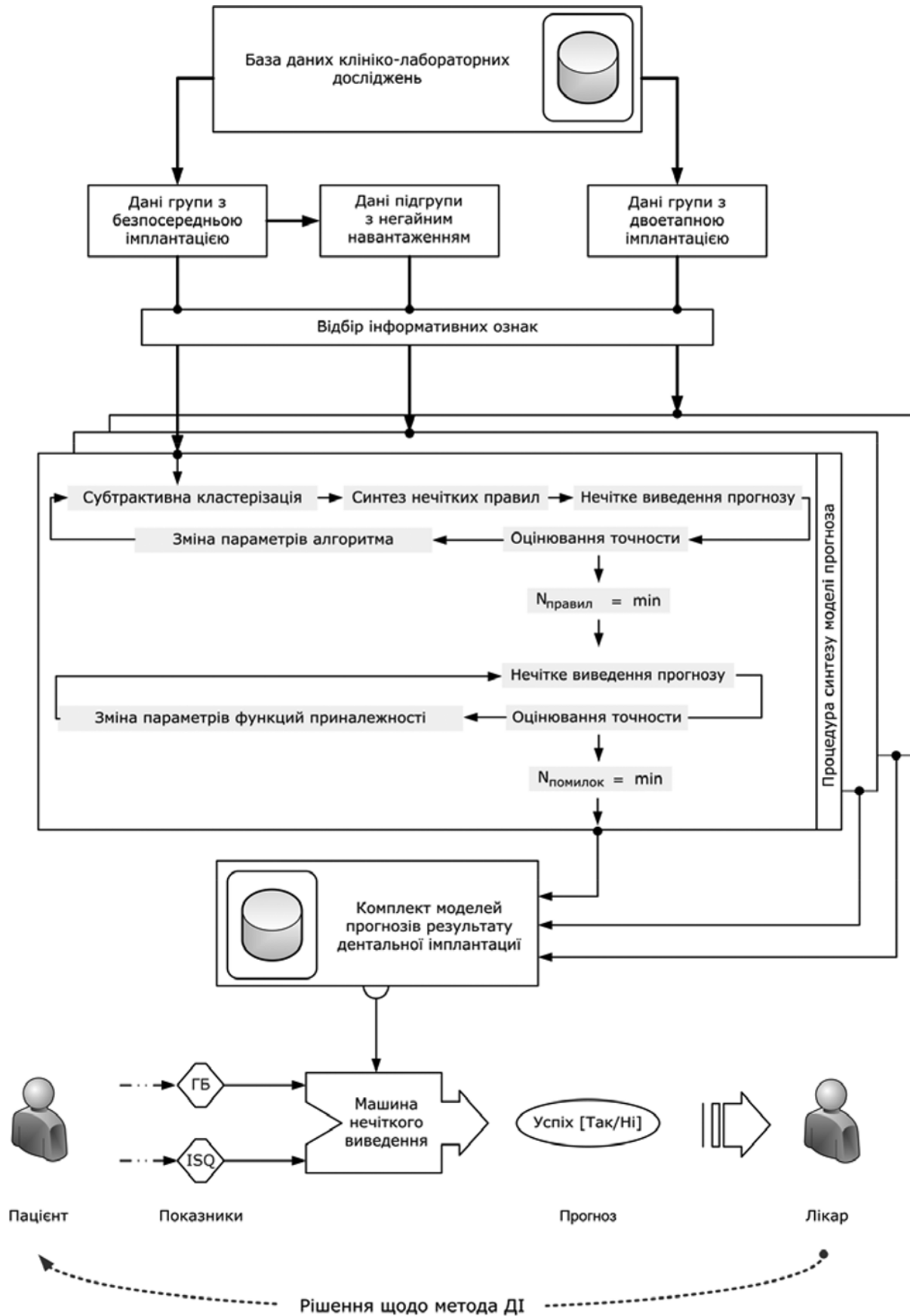


Рис. 2. Структурно-функціональна схема СППР лікарем

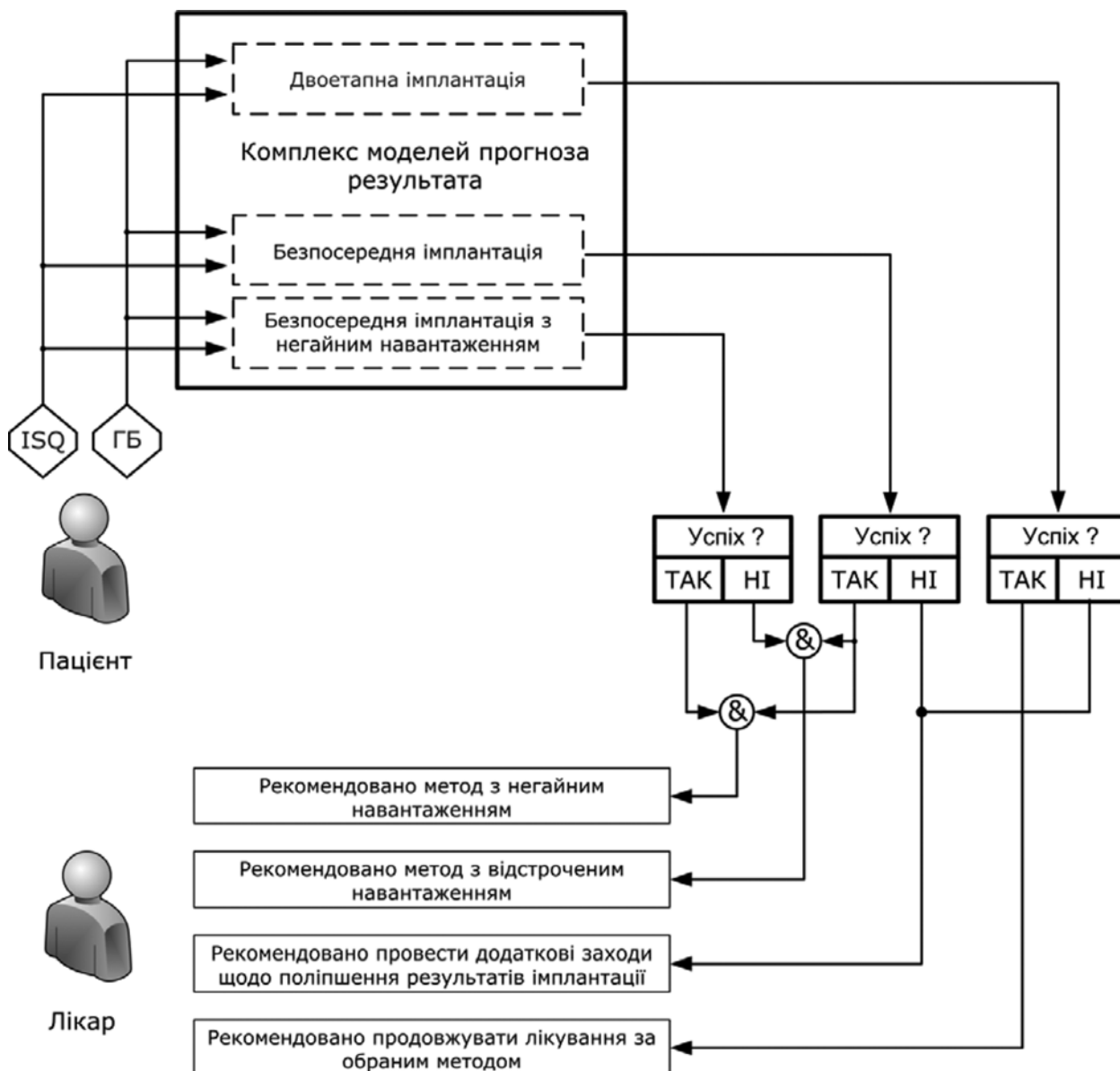


Рис. 3. Принцип прийняття рішення лікарем щодо вибору метода дентальної імплантації на основі прогнозу його результату; & - логічний символ об'єднання тверджень

«Розрахувати». ПЗ формує прогноз результату ДІ для трьох можливих методів її виконання.

Можливості роботи ПЗ можуть бути проілюстровані наступними прикладами. Всі хворі, показни-

ки яких використано для перевірки роботи СППР, не входили у навчальну вибірку.

Клінічний випадок 1. Хворий Д., 52 роки. Було проведено СДДІ. ГБ становила 1мм, показник ISQ – 72, KA – 921 HU, час від видалення зуба до встановлення імплантату – 69 днів, час від встановлення імплантату до встановлення ортопедичної конструкції – 89 днів. Імплантат встановлено на місце 25 зуба. Оцінка стану ясен показала, що IK=0, тобто ясна мали здоровий вигляд, кровотеча при зондуванні відсутня. Всі досліджені показники клінічного аналізу крові знаходилися у межах вікових норм за виключенням еозинофілів та лімфоцитів (незначне перевищення верхньої межі норми).

Метод:	Прогноз:
Безпосередня імплантація:	--
- з негайним навантаженням:	--
Двоетапна імплантація:	--

Рис. 4. Головне вікно програмного застосунку СППР

У бактеріологічному посіві з ротової порожнини був наявний *staphylococcus aureus* у кількості 10^3 КУО/мл, що знаходиться у межах норми.

Фактичний результат імплантації позитивний. На **рис. 5** наведено екранну форму ПЗ при проведенні прогнозування результату імплантації у хворого Д. за трьома досліджуваними методами. Усі три методи дозволили би отримати у даного хворого позитивний результат ДІ.

Метод:	Прогноз:
Безпосередня імплантація:	Позитивний
- з негайним навантаженням:	Позитивний
Двоетапна імплантація:	Позитивний

Рис. 5. Екранна форма прогнозу результату ДІ хворого Д

Клінічний випадок 2. Хвора М., 58 років. Було проведено МБІНН. ГБ становила 2,5 мм, показник ISQ – 58, KA – 982 NU. Імплантат встановлено на місце 26-го зуба. Мало місце запалення ясен, IK = 2 бали. Всі досліджені показники клінічного аналізу крові знаходилися у межах вікових норм. У бактеріологічному посіві з ротової порожнини був наявний *staphylococcus haemolyticus* у кількості 10^4 КУО/мл, що відповідає середньому ступеню бактеріологічного обсіменіння. Фактичний результат імплантації негативний. На **рис. 6** наведено екранну форму ПЗ при проведенні прогнозування результату імплантації за трьома досліджуваними методами. Усі три методи ДІ призвели б до негативного результату.

Метод:	Прогноз:
Безпосередня імплантація:	Негативний
- з негайним навантаженням:	Негативний
Двоетапна імплантація:	Негативний

Рис. 6. Екранна форма прогнозу результату ДІ хворої М

Клінічний випадок 3. Хворий К., 68 років. Було проведено МБІВН. ГБ становила 2,5 мм, показник ISQ – 72, KA – 676 NU. Імплантат встановлено через 80 днів на місце видаленого 17 зуба. IK=2, тобто мала місце запальна реакція ясен. Всі досліджені показники клінічного аналізу крові знаходи-

лися у межах вікових норм. У бактеріологічному посіві з ротової порожнини був наявний *staphylococcus aureus* у кількості 10^2 КУО/мл, що знаходиться у межах норми. Фактичний результат імплантації позитивний.

На **рис. 7** наведено екранну форму ПЗ при проведенні прогнозування результату імплантації за трьома досліджуваними методами. За прогнозом СДДІ приводить до негативного результату, МБІНН та МБІВН - до позитивного, що і трапилося фактично.

Метод:	Прогноз:
Безпосередня імплантація:	Позитивний
- з негайним навантаженням:	Позитивний
Двоетапна імплантація:	Негативний

Рис. 7. Екранна форма прогнозу результату ДІ хворого К

Наведені клінічні приклади дозволяють підтвердити перспективність використання розробленої СППР лікарем при прогнозуванні результату ДІ та виборі негайного навантаження або відстроченого під час проведення безпосередньої дентальної імплантації. Перевірка розробленої СППР з використанням даних 90 хворих, яким було виконано різні види ДІ показала загальну точність її роботи у 94,5%.

На основі отриманих результатів можна зробити наступні **висновки**:

1. Прогнозування результату ДІ з загальною точністю прогнозу у 94,5% може бути виконано за інтраопераційними показниками – глибиною ясенної борозни (ГБ) та коефіцієнтом стабільності імплантату (ISQ).
2. Побудова моделей прогнозу результату ДІ проведена з використанням система нечіткого виведення Сугено та алгоритму гірської кластеризації. За даними хворих було отримано три нечіткі моделі, кожна з яких складається з двох нечітких логічних рівнянь, двох функцій приналежності нечітких правил, які оцінюють відповідну вхідну змінну, та двох лінійних функцій в виведеннях нечітких правил для прогнозу.
3. З використанням ССПР та набору розроблених моделей за інтраопераційними показниками хворих можна отримати прогноз успішності проведення ДІ за різними методами (СДДІ, МБІВН та МБІНН), що дозволяє у кожному конкретному випадку оптимально обрати метод імплантації або скорегувати план реабілітації пацієнта у випадку отримання несприятливого прогнозу.

Перспективою подальших досліджень стане розроблення моделей прогнозу успішності безпосередньої дентальної імплантації з негайним або відстроченим навантаженням в залежності від типу кісткової тканини щелеп хворих.

References

1. Antonova-Rafi YuV, Moskovskyy YuV. Doslidzhennya dotsilnosti vykorystannya system pidtrymky pryynyattya rishen v medytsyni. Analiz nedolikiv ta yikh usunennya [Research of expediency of the use of the systems of support of making decision is in medicine. Analysis of defects and their removal]. *Scientific Journal «ScienceRise»*. 2015; 6(2): 49-52. [Ukrainian]
2. Bidyuk PI, Hozhyi OP, Korshevnyuk LO. *Komp'yuterni systemy pidtrymky pryynyattya rishen* [Computer systems of support of making decision]. Posibnyk. Kyiv; 2010. 382 p. [Ukrainian]
3. Zablotskyy YaV. *Implantatsiya v neznimnomu protezuvanni* [Implantation is in unremovable prosthetic appliance]. Lviv: HalDent; 2006. 156 p. [Ukrainian]
4. Zlepko SM, Ovcharuk TI, Ovcharuk AA. Ohlyad medychnykh informatsiynykh system [Review of the medical informative systems]. *Systemy obrobky informatsiyi*. 2011; 3: 189–92. [Ukrainian]
5. Kobzar AI. *Prikladnaya matematicheskaya statistika* [Applied mathematical statistics]. M: Fizmatlit; 2006. 816 p. [Russian]
6. Malanchuk VA, Mammadov ZA. *Bezposerednya dentalna implantatsiya* [Direct dental implantation]. Kyiv; 2008. 155 p. [Ukrainian]
7. Melnikova NI, Steblina KV. Osoblyvosti proektuvannya system pidtrymky likuvalnykh rishen [Features of planning of the systems of support of curative decisions]. *Matematychni mashyny i systemy*. 2014; 1: 92–100. [Ukrainian]
8. Ivanov SYu, Muraev AA, Rukina EA, Bunev EA. Metod neposredstvennoy dentalnoy implantatsii [Method of direct dental implantation]. *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya*. 2015; 5. Available from: <http://www.science-education.ru/article/view?id=22310>. [Russian]
9. Sirak SV, Sletov AA, Gandylyan KS, Dagueva MV. Neposredstvennaya dentalnaya implantatsiya u patsientov s vklyuchennymi defektami zubnykh ryadov [Direct dental implantation for patients with the included defects of dental rows]. *Meditsynskiy vestnik Severnogo Kavkaza*. 2011; 21(1): 51-4. [Russian]
10. Totsenko VH. *Ekspertni systemy diahnostyky i pidtrymky rishen* [Consulting models of diagnostics and support of decisions]. NAN Ukrainy Instytut problem reyestratsiyi informatsiyi. Kyiv: Nauk dumka; 2004. 126 p. [Ukrainian]
11. Shtovba SD. *Proektirovanie nechetkikh sistem sredstvami MATLAB* [Planning of the unclear systems facilities MATLAB]. M: Goryachaya liniya–Telekom; 2007. 288 p. [Russian]
12. Bezdec JC. *Fuzzy Models and Algorithms for Pattern Recognition and Image Processing*. NY: Springer; 2005. 785 p.
13. Denissen HW, Kalk W, Veldhuis HA, Van Waas MA. Anatomic consideration for preventive implantation. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 1993; 8(2): 191-6. PMID: 8359876
14. Holger N, Jaime UG. *Fuzzy Logic Toolbox* [digital resource]. 2014. Available from: <http://atoms.scilab.org/toolboxes/sciFLT/0.4.7>
15. Open source software for numerical computation [digital resource]. Available from: <http://www.scilab.org/>
16. Lekovic V, Camargo PM, Klokkevold PR, Weinlaender M, Kenney EB, Dimitrijevic B, et al. Preservation of alveolar bone in extraction sockets using bioabsorbable membranes. *J Periodontol*. 1998; 69(9): 1044-9. PMID: 9776033. DOI: 10.1902/jop.1998.69.9.1044
17. Singla J, Grover D, Bhandari A. Medical Expert Systems for Diagnosis of Various Diseases. *International Journal of Computer Applications*. 2014; 7: 36–43. Doi: 10.5120/16230-5717
18. Zadeh LA. Fuzzy logic and approximate reasoning. *Synthese*. 1975; 30(3/4): 407–28. Doi: 10.1007/BF00485052

УДК 616.71-74.2 + 004.652.4 + 004.827

СИСТЕМА ПОДДЕРЖКИ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЯ ВРАЧОМ ОТНОСИТЕЛЬНО ВЫБОРА МЕТОДА ДЕНТАЛЬНОЙ ИМПЛАНТАЦИИ

Черненко В. Н., Любченко А. В., Кочина М. Л.

Резюме. Целью работы была разработка системы поддержки принятия решений врачом относительно выбора метода дентальной имплантации. При проведении дентальной имплантации у врача возникает необходимость выбора оптимального ее метода, что зависит от клинических особенностей соматического и стоматологического состояния пациента. В настоящее время врач принимает решение, основанное на многолетнем опыте и интуиции, что в условиях быстрого развития новых медицинских технологий тормозит прогресс. В повседневной практике возникает острая необходимость анализа и обработки больших объемов данных, что требует использования современных информационных технологий.

Для разработки системы поддержки принятия решений врачом были проанализированы результаты дентальной имплантации 90 пациентов, которым было установлено 180 имплантатов. Пациентам

выполнялись методы непосредственной дентальной имплантации с немедленной или отсроченной нагрузкой, а также стандартная двухэтапная имплантация по показаниям. Показано, что прогнозирование результата дентальной имплантации с общей точность прогноза в 94,5% может быть выполнено по интраоперационным показателям - глубине десневой борозды и коэффициенту стабильности имплантата (ISQ-Implant Stability Quotient). Построение моделей прогноза результата дентальной имплантации проведено с использованием системы нечеткого вывода Сугено и алгоритма горной кластеризации. Установлено, что с использованием разработанных системы поддержки принятия решений и набора моделей по интраоперационным показателями больных можно получить прогноз успешности проведения дентальной имплантации разными методами, что позволяет в каждом конкретном случае оптимально выбрать метод имплантации или скорректировать план реабилитации пациента в случае получения неблагоприятного прогноза.

Ключевые слова: дентальная имплантация, непосредственная и отсроченная нагрузка, система поддержки принятия решений врачом, нечеткая логика.

UDC 616.71-74.2 + 004.652.4 + 004.827

The Decision-Making Support System of Doctor's Choice of Dental Implantation Method

Chernenko V. M., Lyubchenko A. V., Kochina M. L.

Abstract. The dental implantation has recently become one of the most popular methods of treating complete or partial lack of teeth. Prosthetics on dental implants is a rehabilitation method for patients with dental defects, which allows solving the issues of professional, social, psychological, physiological, and aesthetic nature. Taking into account the existing clinical features of the somatic and dental condition of a patient, the dentist chooses an optimal method of dental implantation for each case. The complexity of medical decision is conditioned by the high level of responsibility that is why decisions are made not by one criterion, but by the set of many criteria considered simultaneously.

The purpose of the work was to develop a decision-making support system for a dentist regarding the choice of dental implantation method.

Material and methods. For the development of a decision-making support system, we analyzed the results of dental implantation of 90 patients, who had been set 180 implants. Preoperative laboratory studies of patients included clinical blood and urine tests, bacteriological sowings from the oral cavity, and also biochemical studies (determination of the level of sugar, calcium and phosphorus in the blood). We determined the absorption coefficient of the jaw tissue based on the results of X-ray studies. Using the Osstell ISQ apparatus, we assessed an implantation stability quality intraoperatively after its installation. The depth of the ascetic furrow was measured by the probing method; the index of gum bleeding was determined taking into account the number of the tooth which was implanted. Patients underwent the direct dental implantation with immediate or postponed loading, as well as standard two-stage implantation according to their indications.

Results and discussion. We used fuzzy logic and subtractive clustering (by mountain method) to develop the results of the dental implantation prediction models. This clustering method allows the patients to be divided into groups with the same mechanisms of the studied indices influence on the result of dental implantation. To construct a prediction model for the dental implantation result, the Sugeno system of fuzzy inference was used. According to the data of patients who were conducted dental implantation by different methods, three fuzzy models were obtained, each consisting of two fuzzy logic equations, two functions of fuzzy rule belonging to the corresponding input variable, and two linear functions in the derivation of fuzzy rules for forecasting dental implantation results. The prediction of the dental implantation results with the general accuracy of prediction at 94.5% was performed according to the following intraoperative indicators: the ascetic furrow depth and the implant stability quality coefficient.

Conclusions. Using the developed decision-making support system and the set of models for assessing intraoperative indexes of patients can help in prediction of the success of dental implantation conducted by different methods. These factors allow choosing the optimal implantation method in each case or adjusting the rehabilitation plan of the patient in case of obtaining an unfavorable prognosis.

Keywords: dental implantation, immediate and postponed loading, decision-making support system for a doctor, fuzzy logic.

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

Стаття надійшла 01.04.2019 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs04.04.211

УДК 340.6:[616/127:616.5]-091.1-91.8

Коновал Н. С.

СТРУКТУРНО-БІОХІМІЧНІ ЗМІНИ ТКАНИНИ МІЖРЕБЕРНИХ М'ЯЗІВ ТА ЇХ ЗНАЧЕННЯ В СУДОВО-МЕДИЧНІЙ ДІАГНОСТИЦІ ДАВНОСТІ НАСТАННЯ СМЕРТІ

Харківський національний медичний університет МОЗ України

n.konovall89@gmail.com

За результатами вивчення м'язової тканини міжреберних м'язів в ранньому постмортальному періоді (ПМП, 3-13 годин) у 30 трупів людей отримані абсолютні і відносні показники вмісту глікогену, кислої фосфатази, лактата, лактатдегідрогенази, ліпофусцини і холіноестерази. Доведено, що в ранньому постмортальному періоді відбуваються відповідні біохімічні і біофізичні зміни м'язової тканини, серед яких найбільш показові: зменшення вмісту глікогену і зростання вмісту лактатдегідрогенази, а також ліпофусцину. Для усіх шести біохімічних маркерів отримані репрезентативні абсолютні і відносні показники їх постмортального вмісту в м'язовій тканині міжреберних м'язів і залежно від давності настання смерті. Встановлено, що рівень вмісту глікогену в аналізованих часових інтервалах варіював від $(7,821 \pm 0,0649)$ мг/г через 3 години після настання смерті до $(3,204 \pm 0,030)$ мг/г через 13 годин, достовірно ($p < 0,001$) відрізняючись кожні 2 години постмортального періоду. Показовою виявлена динаміка вмісту лактату, яка характеризувалася прогресивним ($p < 0,01$) зростанням до 9 годин з моменту настання смерті (з $(6,847 \pm 0,042)$ ммоль/г в 3 години до $(12,960 \pm 0,085)$ ммоль/г в 9 годин). Рівень вмісту ліпофусцину в аналізовані тимчасові інтервали також прогресивно збільшувався: від $(2,258 \pm 0,031)$ ед/г – через 3 часа, до $(5,589 \pm 0,030)$ ед/г – через 13 годин, достовірно ($p < 0,001$) відрізняючись кожних 2 години постмортального періоду.

У системному взаємозв'язку вивчені парні кореляційні показники між біохімічними і біофізичними маркерами стану тканини міжреберних м'язів і визначені відповідні коефіцієнти системоутворення

по шести часових інтервалах раннього постмортального періоду, що у свою чергу дозволило обґрунтувати критеріально значимі з них для підвищення точності діагностики давності настання смерті.

Ключові слова: м'язова тканина, структурно-біохімічні маркери, постмортальний період, давність настання смерті, діагностика, судова медицина.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дослідження виконано у межах НДР Харківського національного медичного університету МОЗ України (ректор – член-кореспондент НАМН України, проф. В. М. Лісовий), зокрема – кафедри судової медицини, медичного правознавства ім. Заслуженого професора М. С. Бокаріуса (зав. каф. - проф. В. О. Ольховський) «Судово-медичне обґрунтування морфо-клінічних критеріїв для експертної оцінки тілесних ушкоджень, визначення давності та причини смерті», № державної реєстрації 0115U000229, є фрагментом наукової кваліфікаційної роботи автора.

Вступ. Розвиток технологій у галузі сучасної судово-медичної діагностики, патоморфології, біохімії та медицини спонукає науковців до розробки інформативних постмортальних критеріїв визначення давності настання смерті (ДНС) та до вирішення нагальних питань практичної діяльності лікарів судово-медичних експертів (СМЕ). Однак, переважна більшість запропонованих сучасних методів дослідження викликають складнощі впровадження їх у щоденну практику, частіше за все через проблеми матеріального-технічного забезпечення судово-медичних експертиз [1, 2]. Сучасна практика і тактика судово-медичної діагностики

потребує наукового обґрунтування доступних, мінімально вартісних та інформативних діагностичних критеріїв для оцінки ДНС, насамперед у ранньому постмортальному періоді (ПМП), що визначається потребою підвищення точності та може бути реалізовано за рахунок об'єктивізації структурно-біохімічних змін різних органів та тканин організму людини [3, 4, 5]. Зокрема, зацікавленість науковців та практиків від СМЕ привертають структурно-біохімічні зміни м'язової тканини (МТ) різного морфологічного типу [6, 7]. Відомі способи діагностики ДНС базуються на реєстрації наявного окоченіння тіла, появи трупних плям та деяких інших діагностичних ознак [8, 9, 10]. Однак, використання перелічених критеріїв діагностики ДНС в більшості випадків не здатні з високою вірогідністю і точністю формувати судово-медичні висновки щодо ДНС. Водночас, недостатньо вивченими залишаються часові закономірності змін біохімічних (БХМ) та біофізичних (БФМ) маркерів стану МТ в перші години після настання смерті [11].

Систематизоване вивчення постмортальних структурно-біохімічних змін МТ міжреберних м'язів з позицій СМЕ ДНС не проводилися, що і визначило мету даного дослідження.

Мета дослідження полягала у вивченні структурно-біохімічних змін тканини міжреберних м'язів в ранньому постмортальному періоді.

Матеріал та методи дослідження. Досліджено м'язову тканину (МТ) міжреберних м'язів у ранньому постмортальному періоді (3-13 годин) після настання смерті у 30 трупів людей.

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

Визначали шість біохімічних маркерів у гомогенатах міжреберних м'язів (ГМР): БХМ₁ - вміст глікогену, БХМ₂ - кислоти фосфатази, БХМ₃ - лактату, БХМ₄ - лактатдегідрогенази, БХМ₅ - ліпофусцину, БХМ₆ - холінестерази. Забір МТ виконано з використанням спеціального інструментарію, підготовку гомогенатів МТ – за стандартною за методикою [5] з подальшим визначенням в гомогенатах МТ вмісту БХМ кінетичним методом, для чого використано тест-системи «СпайнЛаб» (Україна), «DAS-SpectroMed» та «Vital Development» (Росія) на біохімічному аналізаторі «Labline-80» (Австрія); при визначенні вмісту ліпофусцину – застосовано методику Волчегорського І.А. Цитологічне дослідження препаратів МТ міжреберних м'язів, а також фотографування проведено на мікроскопі Axiostar (Zeiss, ФРГ). Вимірювання оптичної щільності ядер і цитоплазми клітин в умовних одиницях оптичної щільності виконували із використанням програми «ВидеоТест» (Росія). При статистичному аналізі результатів застосовано традиційні показники варіаційної статистики (середні значення, середні похибки середніх значень вмісту БХМ та розраховано односторонній критерій Ст'юдента), оцінювалася нормальність розподілу, достовірні відмінності середніх показників вважали при $p \leq 0,05$. Кількісні закономірності змін оптичної щільності ядер цитоплазми відображено побудовою поліномів з використанням методу найменших квадратів [7].

Результати дослідження та їх обговорення. Рівень вмісту глікогену у ГМР в аналізовані часові інтервали значно коливався: від $(7,821 \pm 0,0649)$ мг/г - через 3 год після настання смерті до $(3,204 \pm 0,030)$ мг/г – через 13 год після настання смерті, достовірно ($p < 0,001$) відрізняючись в різні часові інтервали раннього ПМП. Слід зазначити, що варіативність абсолютного показника вмісту глікогену у ранньому ПМП по усім часовим інтервалам знаходилось у межах до 10%, що характеризується як низький рівень варіативності ознаки.

Так (табл. 1), вже через 5 год після настання смерті – має місце достовірне ($p < 0,01$) зниження вмісту глікогену у ГМР – до $(7,071 \pm 0,097)$ мг/г, через 7 год – повторне достовірне ($p < 0,01$) його зниження – до $(6,172 \pm 0,073)$ мг/г. В наступних часових інтервалах також зареєстровано подальше зменшення абсолютного вмісту глікогену в ГМР (9 год – до $(5,365 \pm 0,046)$ мг/г, 11 год – до $(4,229 \pm 0,025)$ мг/г та в 13 год – до $(3,204 \pm 0,030)$ мг/г. Тобто рівень вмісту глікогену у ГМР зі зростанням термінів ДНС – постійно та прогресивно зменшувався.

Рівень вмісту кислоти фосфатази у ГМР в аналізовані часові інтервали значно коливався від $(3,216 \pm 0,033)$ од/г - через 9 год після настання смерті до $(2,409 \pm 0,027)$ од/г – через 3 год після настання смерті, достовірно ($p < 0,001$) відрізняючись в різні часові інтервали раннього ПМП. Слід зазначити, що коливання абсолютного показника вмісту кислоти фосфатази характеризувалось зростанням у часових інтервалах 3÷9 годин.

Так (табл. 1), вже через 5 год після настання смерті – мало місце достовірне ($p < 0,01$) зростання її вмісту – до $(2,662 \pm 0,028)$ од/г, через 7 год – повторне достовірне ($p < 0,01$) його зростання – до $(3,083 \pm 0,041)$ од/г та, сягнувши максимуму через 9 год, в наступні часові інтервали вміст кислоти фосфатази зменшувався. Тобто рівень вмісту кислоти фосфатази у ГМР не лінійно залежав від термінів ДНС (рис. 1).

Так (табл. 1), вже через 5 год після настання смерті – мало місце достовірне ($p < 0,01$) зростання її вмісту – до $(2,662 \pm 0,028)$ од/г, через 7 год – повторне достовірне ($p < 0,01$) його зростання – до $(3,083 \pm 0,041)$ од/г та, сягнувши максимуму через 9 год, в наступні часові інтервали вміст кислоти фосфатази зменшувався. Тобто рівень вмісту кислоти фосфатази у ГМР не лінійно залежав від термінів ДНС (рис. 1).

Досить показовим виявилася динаміка вмісту лактату у ГМР, що характеризувався прогресивним ($p < 0,01$) зростанням в період до 9 год з моменту настання смерті (з $6,847 \pm 0,042$) ммоль/г в 3 год до $12,960 \pm 0,085$ ммоль/г – в 9 год, після чого поступово знижувався, сягнувши рівня $9,088 \pm 0,081$ ммоль/г до 13 год після настання смерті.

Вміст у ГМР лактатдегідрогенази (ЛДГ) в аналізовані часові інтервали коливався – від $493,0 \pm 3,0$ од/г – через 3 год після настання смерті до $235,0 \pm 3,4$ од/г – через 13 год після настання смерті, достовірно ($p < 0,001$) відрізняючись в різні часові інтервали РПП. Слід зазначити, що коливання абсолютного показника вмісту ЛДГ по часовим інтервалам характеризувалось постійним зменшенням (табл. 1), вже через 5 год після настання смерті – до $397,2 \pm 2,7$ од/г, через 7 год – повторне достовірне ($p < 0,01$) його зменшення – до $353,5 \pm 3,5$ од/г, та різне зменшення вмісту ЛДГ до $299,2 \pm 4,7$ од/г у часовому інтервалі 11 год після смерті.

Таблиця 1 – Рівні вмісту біохімічних індикаторів стану міжреберних м'язів у ранньому постмортальному періоді, залежно від давності настання смерті

Біохімічні індикатори	Постмортальні часові інтервали (години)					
	3 год	5 год	7 год	9 год	11 год	13 год
БХМ ₁ - вміст глікогену, мг/г	$7,821 \pm 0,064$	$7,071 \pm 0,097^a$	$6,172 \pm 0,073^{a, b}$	$5,365 \pm 0,046^{a, b}$	$4,229 \pm 0,025^{a, b}$	$3,204 \pm 0,03^{a, b}$
БХМ ₂ - вміст кислоти фосфатази, од/г	$2,409 \pm 0,027$	$2,662 \pm 0,028^a$	$3,083 \pm 0,041^{a, b}$	$3,216 \pm 0,033^{a, b}$	$2,797 \pm 0,046^{a, b}$	$2,601 \pm 0,029^{a, b}$
БХМ ₃ - вміст лактату, ммоль/г	$6,847 \pm 0,042$	$10,751 \pm 0,075^a$	$12,155 \pm 0,088^{a, b}$	$12,960 \pm 0,085^{a, b}$	$10,881 \pm 0,11^{a, b}$	$9,088 \pm 0,081^{a, b}$
БХМ ₄ - вміст лактат-дегідрогенази, од/г	$493,0 \pm 3,0$	$397,2 \pm 2,7^a$	$353,5 \pm 3,5^{a, b}$	$299,2 \pm 4,7^{a, b}$	$256,8 \pm 3,6^{a, b}$	$235,0 \pm 3,4^{a, b}$
БХМ ₅ - вміст ліпофусцину, од/г	$2,258 \pm 0,031$	$2,489 \pm 0,046^a$	$2,924 \pm 0,038^{a, b}$	$3,439 \pm 0,03^{a, b}$	$4,990 \pm 0,046^{a, b}$	$5,589 \pm 0,03^{a, b}$
БХМ ₆ - вміст холінестерази, од/г	$883,5 \pm 6,2$	$790,4 \pm 7,3^a$	$707,6 \pm 10,2^{a, b}$	$645,9 \pm 5,^{a, b}$	$544,9 \pm 5,1^{a, b}$	$525,3 \pm 5,3^{a, b}$

Примітки: ^a – достовірні відмінності з попереднім інтервалом на рівні $p < 0,05$; ^b – достовірні відмінності з першим часовим інтервалом на рівні $p < 0,01$; ГМР – гомогенат міжреберних м'язів.

Рівень вмісту ліпофусцину у ГМР в аналізовані часові інтервали раннього ПМП прогресивно зростає, від $2,258 \pm 0,031$ од/г - через 3 год після настання смерті до $5,589 \pm 0,030$ од/г – через 13 год після настання смерті, достовірно ($p < 0,001$) відрізняючись в різні часові інтервали РПП. Коефіцієнт варіації вмісту ліпофусцину у ГМР по часовим інтервалам знаходилось у межах до 10,0%, що характеризує низький рівень варіативності ознаки.

Рівень вмісту холінестерази у ГМР коливався у межах від $883,5 \pm 6,2$ од/г - через 3 год після настання смерті до $525,3 \pm 5,3$ мг/г – через 13 год після настання смерті, достовірно ($p < 0,001$) відрізняючись в різні часові інтервали РПП та характеризувався низьким рівнем коефіцієнту варіації.

Аналіз стандартизованих показників БХМ (рис. 1) виявив, що найбільш значимою є динаміка змін вмісту в ГМР глікогену, лактату та ліпофусцину. Так, у перші три години після настання смерті – вміст лактату зростає на 57,0%, вміст лактатдегідрогенази зменшується на 19,0% та, в подальшому – до 9 год після настання смерті ці два БХМ продовжують відповідну закономірність. Однак, після 9 год з моменту настання смерті, поряд з подальшим зменшенням вмісту ЛДГ на 48,0%, зростає вміст глікогену (практично вдвічі). Отже, в терміни до 9 год з моменту настання смерті діагностично значимим є визначення співвідношення лактат/ЛДГ, а після 9 годин – глікоген/ЛДГ.

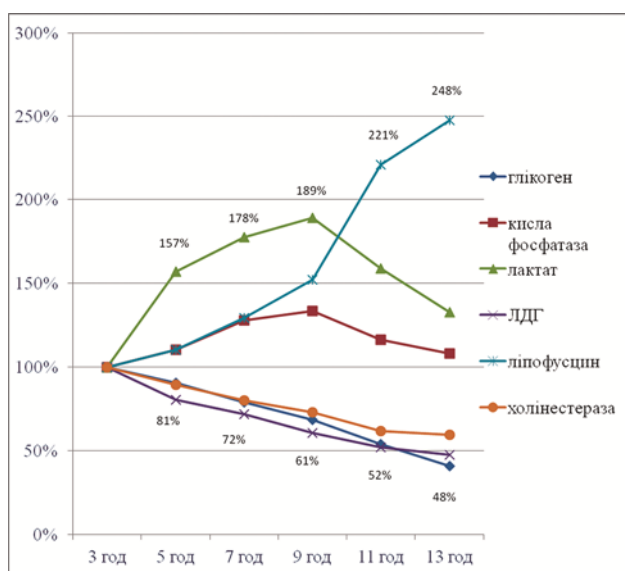


Рис. 1. Динаміка вмісту біохімічних маркерів стану тканини міжреберних м'язів у ранньому постмортальному періоді, залежно від давності настання смерті (показники стандартизовані значенням відповідного БХМ в 3 год після настання смерті)

Саме ці перелічені БХМ найбільш маніфестно демонструють закономірності біохімічних змін ГМР у ранньому постмортальному періоді, залежно від давності настання смерті.

Виконане дослідження дозволило об'єктивізувати зміни міоцитів міжреберних м'язів (табл. 2), шляхом виміру їх оптичної щільності, визначення кількісних закономірностей (рис. 2), а також діагностичної інформативності (I, біт) цих показників залежно від давності настання смерті.

Як можна дійти висновку з отриманих результатів, зміну ($p < 0,01$) оптичної щільності ядра міоцитів міжреберних м'язів зареєстровано вже після 5-тої години після настання смерті, коли вона зменшується більше ніж на 10%; відповідно становила $(140,6 \pm 0,9)$ од та $(125,9 \pm 0,7)$ од. Аналогічною закономірністю характеризуються зміни ($p < 0,01$) оптичної щільності цитоплазми: зареєстровано її зменшення на 5-ту годину після настання смерті, коли вона зменшується з $(164,1 \pm 1,1)$ од до $(149,4 \pm 0,8)$ од. Зважаючи на виявлені нелінійні у часі зміни оптичної щільності ядра та цитоплазми, нами визначені статистичні закономірності цих процесів у міжреберних м'язах, які представлені у формі поліномів (рис. 2).

Звичайно, маючи на меті обґрунтування критеріальної значимості окремих морфологічних, біохімічних та біофізичних маркерів змін МТ міжреберних м'язів у ранньому ПМП, зважаючи на системність їх посмертних змін, нами вивчено кореляційні взаємозв'язки між діагностичними ознаками (маркерами змін) та визначено найбільш діагностично цінні з них (табл. 3).

Так, за показником системоутворення (КС), найбільш значимими для діагностики ДНС за даними міжреберних м'язів у ранньому ПМП виявилися: БХМ₄ – вміст ЛДГ, БХМ₆ – вміст холінестерази, БХМ₁ – вміст глікогену та БФМ₈ – відносна фонові оптична щільність ядра, (перші чотири ранги). Зауважимо, що ці чотири маркери процесу посмертних змін міжреберних м'язів (три характеризують біохімічні зміни, один – біофізичні зміни цитоплазми), практично у однаковій мірі, здатні бути критеріями для оцінки ДНС.

Таким чином, у ранньому постмортальному періоді зміни тканини міжреберних м'язів характеризуються ви-

значеними нами морфологічними, біохімічними та біофізичними закономірностями, основними з яких є: поступове та постійне зменшення відносної щільності цитоплазми (Y_{M-8}) та ядра (Y_{M-7}); темп та ступінь цієї динаміки нелінійно залежить від ДНС;

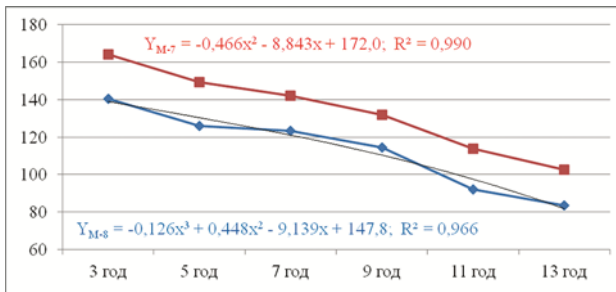


Рис. 2. Динаміка змін оптичної щільності ядра (Y_{M-7}) та цитоплазми (Y_{M-8}) міоцитів міжреберних м'язів у ранньому постмортальному періоді, залежно від давності настання смерті

Таблиця 2 – Біофізичні маркери та кількісно-аналітичні закономірності змін оптичної щільності ядра та цитоплазми клітин міжреберних м'язів у ранньому постмортальному періоді, залежно від давності настання смерті

Морфологічні індикатори		Постмортальні інтервали (години)					
		3 год	5 год	7 год	9 год	11 год	13 год
Оптична щільність ядра (БФМ ₇)	ОЩ, од	140,6±0,9	125,9±0,7	123,4±0,7	114,6±0,6	92,1±0,6	83,5±0,6
	I, біт	0,330	0,254	0,329	0,371	0,403	0,401
Оптична щільність цитоплазми (БФМ ₈)	ОЩ, од	164,1±1,1	149,4±0,8	142,2±0,8	132,0±0,6	113,9±0,7	102,7±0,6
	I, біт	0,194	0,102	0,206	0,266	0,251	0,255

Таблиця 3 – Кореляційні взаємозв'язки між біохімічними та біофізичними індикаторами стану міжреберних м'язів у ранньому постмортальному періоді

індикатори	БХМ ₁	БХМ ₂	БХМ ₃	БХМ ₄	БХМ ₅	БХМ ₆	БФМ ₇	БФМ ₈
БХМ ₁		-0,198	-0,235	0,964	-0,977	0,983	0,990	0,996
БХМ ₂	-0,198		0,941	-0,407	0,010	-0,328	-0,104	-0,176
БХМ ₃	-0,235	0,941		-0,476	0,055	-0,380	-0,170	-0,243
БХМ ₄	0,964	-0,407	-0,476		-0,901	0,990	0,946	0,968
БХМ ₅	-0,977	0,010	0,055	-0,901		-0,944	-0,992	-0,978
БХМ ₆	0,983	-0,328	-0,380	0,990	-0,944		0,973	0,984
БФМ ₇	0,990	-0,104	-0,170	0,946	-0,992	0,973		0,996
БФМ ₈	0,996	-0,176	-0,243	0,968	-0,978	0,984	0,996	
КС	0,763	0,328	0,378	0,781	0,647	0,767	0,697	0,724
ρ	3	8	7	1	6	2	5	4

Примітки: БХМ₁ – вміст глікогену, БХМ₂ – вміст кислій фосфатази, БХМ₃ – вміст лактату, БХМ₄ – вміст лактатдегідрогенази, БХМ₅ – вміст ліпофусцину, БХМ₆ – вміст холінестерази, БФМ₇ – відносна оптична щільність ядра, БФМ₈ – відносна фонові оптична щільність цитоплазми, КС – коефіцієнт системоутворення; ρ – ранг діагностичної ознаки (маркера).

для цих біофізичних індикаторів морфологічних постмортальних змін міжреберних м'язів нами обґрунтовані та отримані наступні кількісні закономірності (поліноми, **рис. 2**). Виконано порівняльне морфологічне дослідження тканини міжреберних м'язів у ранньому ПМП залежно від ДНС.

Таким чином, в результаті проведених досліджень досягнуті наукові цілі: вивчені структурно-біохімічні зміни тканини міжреберних м'язів в перші 13 годин після настання смерті, зокрема отримані даних щодо закономірного зменшення вмісту глікогену та динамічного зростання вмісту лактат-дегідрогенази і ліпофусцину є принципово новими зважаючи на оригінальність та простоту виконання судово-біохімічної оцінки. Ці дані системно доповнюють існуючі уявлення про активність метаболічних процесів, зокрема у м'язовій тканині, у ранньому постмортальному періоді [4, 6].

Потенційними методологічними обмеженнями щодо використання отриманих результатів в системі судово-медичної діагностики давності настання смерті є умови зберігання трупу з моменту настан-

ня смерті та виключення впливу екстремальних факторів зовнішнього середовища [5, 11].

Висновки. З'ясовано, що у ранньому ПМП відбуваються відповідні біохімічні зміни МТ міжреберних м'язів, найбільш показовими з них є: зменшення вмісту глікогену та динамічне зростання вмісту ЛДГ та ліпофусцину. Для усіх шести БХМ отримані репрезентативні абсолютні та відносні показники їх вмісту у ГМР залежно від ДНС. У системному взаємозв'язку досліджено парні кореляційні показники між біохімічними та біофізичними маркерами стану МТ міжреберних м'язів і визначені відповідні КС по шести часовим інтервалам раннього ПМП, що дозволило обґрунтовувати критеріально значимі з них для підвищення точності діагностики ДНС.

Перспективи подальших досліджень мають бути спрямовані на вивчення постмортальної динаміки БХМ структурно-біохімічного стану МТ інших морфо-функціональних типів задля наукового забезпечення точності діагностики термінів ДНС в практиці судово-медичних експертиз.

References

1. Bachynskiy VT, Harazdyuk MS, Bezhenar IL, Kyshkan YaS. Moshlyvist vyznachennya chasu nastannya smerti za vlasnoyu fluorestsentsiyeyu plivok likvoru u korotkikhvyllovomu spektri [Ability to determine the time of death due to its own fluorescence of the liquor films in the short-wave spectrum]. *Materialy naukovoi konferentsiyi profesorsko-vykladatskoho skladu VZO*. Chernivtsi: Bukovynskiy derzhavnyi medychnyi universytet; 2017. 2017: 4-5. [Ukrainian]
2. Harazdyuk MS, Bachynskiy VT, Vanchulyak OYa, Ushenko OH. Vyznachennya davnosti nastannya smerti shlyakhom dvomirnoho kartohrafuvannya polyaryzatsiyno-neodnorodnykh zobrazhen polikrystalichnykh plivok likvoru [Determination of the prescription of death die to two-dimensional mapping of polarization-non-uniform images of polycrystalline plaque films]. *Klinichna ta eksperymentalna patolohiya*. 2016; 15(1): 36-42. [Ukrainian]
3. Bachynskiy VT. Suchasni diahnostychni moshlyvosti vyznachennya davnosti nastannya smerti: problemy ta perspektyvy [Modern diagnostic possibilities of determining the prescription of death: problems and perspectives]. *Tezy mizhnarodnoi konferentsiyi «Suchasni dosyahnennya v haluzi sudovoi medytsyny ta problemni pytannya pry provedenni sudovo-medychnykh ekspertyz u viddili komisiynykh ekspertyz ta u viddili ekspertyz trupiv»*. Lviv; 2016: 302-4. [Ukrainian]
4. Vyznachennya davnosti nastannya smerti [Determination of the prescription of the onset of death]: monohrafiya. Ed by VO Olkhovskiy, LL Holubovych. Kharkiv: FOP Brovin OV; 2017. 168 p. [Ukrainian]
5. Konoval NS. Minlyvist kryterialnosti doslidzhennya davnosti nastannya smerti u rannomu periodi [The Variability of the Validity of the Early Death Prescription]. *Ukrainskyi zhurnal medytsyny, biolohiyi ta sportu*. 2018; 3(5/14): 231-6. [Ukrainian] doi: 10.26693/jmbs03.05.231
6. Konoval NS. Analiz arkhivnykh sudovo-medychnykh ekspertyz shchodo vyznachennya davnosti nastannya smerti [Analysis of archival forensic examinations on determining the prescription of death]. *Sudovo-medychna ekspertiza*. 2018; 2: 32-5. [Ukrainian]
7. *Sotsialna medytsyna ta orhanizatsiya okhorony zdorov'ya* [Social medicine and health care organization]. Ed by VM Moskalenko, YuV Voronenko. Ternopil; 2002. p. 50-75. [Ukrainian]
8. Гладких ДБ. Судово-медична діагностика давності настання смерті за суправітальною реакцією зіниць [Forensic medical diagnostics of the prescription of death after supravital reaction of the pupils]. Abstr. PhD. (Med.). Kyiv; 2015. 19 c. [Ukrainian]
9. Hurov OM, Kozachenko IM, Kutsenko SV, Hladkykh DB. Vstanovlennya davnosti nastannya smerti u rannomu postmertnomu periodi za supravitalnoyu reaktsiyeyu zinyts na diyu pilokarpin [Establishing the prescription of death in the early post-mortem period for the supraventricular reaction of the pupils to the action of pilocarpine]. *Krymynalystyka y sudebnaya medytsyna: Mezhdovedomstvennyi nauchno-metodycheskyi sbornik*. 2014; 59: 443-51. [Ukrainian]
10. Kuzovkov AV, Vavilov AYU. Obektivizatsiya diagnosticheskikh algoritmov ustanovleniya davnosti smerti cheloveka po dinamike timpanicheskoy temperatury [Objectification of diagnostic algorithms for determining the limitation of death of a person according to the dynamics of the tympanic temperature]. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2017; 2: 12. [Russian]

11. Olkhovskiy VO, Holubovych LL, Khyzhnyak VV, Konoval NS. Vyznachennya tryvalosti posmertnoho periodu v sudovomedychniy ekspertniy praktytsi: suchasnyi stan i perspektyvy [Determination of the duration of the post-mortem period in forensic expert practice: the current state and prospects]. *Eksperymentalna i klinichna medytsyna*. 2016; 4(73): 154-62. [Ukrainian]

УДК 340.6:[616/127:616.5]-091.1-91.8

СТРУКТУРНО-БИОХИМИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ТКАНИ МЕЖРЕБЕРНЫХ МЫШЦ И ИХ ЗНАЧЕНИЕ В СУДЕБНО-МЕДИЦИНСКОЙ ДИАГНОСТИКЕ ДАВНОСТИ НАСТУПЛЕНИЯ СМЕРТИ

Коновал Н. С.

Резюме. По результатам изучения мышечной ткани межреберных мышц в раннем постмортальном периоде (ПМП, 3-13 часов) у 30 трупов людей получены абсолютные и относительные показатели содержания гликогена, кислой фосфатазы, лактата, лактатдегидрогеназы, липофусцина и холинэстеразы. Доказано, что в раннем постмортальном периоде происходят соответствующие биохимические и биофизические изменения мышечной ткани, среди которых наиболее показательны: уменьшение содержания гликогена и возрастание содержания лактатдегидрогеназы, а также липофусцина. Для всех шести биохимических маркеров получены репрезентативные абсолютные и относительные показатели их постмортального содержания в мышечной ткани межреберных мышц и в зависимости от давности наступления смерти. Установлено, что уровень содержания гликогена в анализируемых временных интервалах варьировал от $(7,821 \pm 0,0649)$ мг/г - через 3 часа после наступления смерти до $(3,204 \pm 0,030)$ мг/г – через 13 часов, достоверно ($p < 0,001$) отличаясь каждые 2 часа постмортального периода. Показательной выявлена динамика содержания лактата, которая характеризовалась прогрессивным ($p < 0,01$) ростом до 9 часов с момента наступления смерти (с $(6,847 \pm 0,042)$ ммоль/г в 3 часа до $(12,960 \pm 0,085)$ ммоль/г – в 9 часов). Уровень содержания липофусцина в анализируемые временные интервалы также прогрессивно увеличивался: от $(2,258 \pm 0,031)$ ед/г - через 3 часа, до $(5,589 \pm 0,030)$ ед/г – через 13 часов, достоверно ($p < 0,001$) отличаясь каждые 2 часа постмортального периода.

В системной взаимосвязи изучены парные корреляционные показатели между биохимическими и биофизическими маркерами состояния ткани межреберных мышц и определены соответствующие коэффициенты системообразования по шести временным интервалам раннего постмортального периода, что в свою очередь, позволило обосновать критериально значимые из них для повышения точности диагностики давности наступления смерти.

Ключевые слова: мышечная ткань, структурно-биохимические маркеры, постмортальный период, давность наступления смерти, диагностика, судебная медицина.

UDC 340.6: [616/127: 616.5] -091.1-91.8

Structural and Biochemical Changes of Intercostal Muscles Tissue and their Role in Forensic Medical Diagnostics of Prescription of Death

Konoval N. S.

Abstract. The development of technologies in the field of modern forensic medical diagnostics, pathomorphology, biochemistry and medicine encourages scientists to develop informative post-mortem criteria for determining the prescription of death and to address the urgent issues of the practical work of forensic experts. However, the overwhelming majority of the proposed modern methods of research cause complications of their implementation in daily practice, most often due to problems of material and technical provision of forensic medical examinations.

The purpose of the work was to study the structural and biochemical changes of the tissue of the intercostal muscles in the early post-mortem period.

Material and methods. The muscle tissue of intercostal muscles was investigated in the early post-mortem period (3-13 hours) after death in 30 human corpses.

Results and discussion. According to the study results of the intercostal muscle tissue in the early post-mortem period (3-13 hours), 30 body organs received absolute and relative indices of glycogen content, acid phosphatase, lactate, lactate dehydrogenase, lipofuscin and cholinesterase. The study proved that in the early postmortem period there occurred biochemical and biophysical changes in muscle tissue. The most indicative of them are: reduction of glycogen content and increase in the content of lactate dehydrogenase, as well as lipofuscinum. For all six biochemical markers, we obtained representative absolute and relative indices of their post-mortem content in muscle tissue of the intercostal muscles depending on the prescription of death.

We also found out that the level of glycogen content in the analyzed time intervals varied from (7.821 ± 0.0649) mg / g 3 hours after the death to (3.204 ± 0.030) mg / g in 13 hours, significantly ($p < 0.001$) differing every 2 hours postmortem period. We observed significant dynamics in the content of lactate, which was characterized by progressive ($p < 0.01$) increase to 9 hours from the moment of death (from (6.847 ± 0.042) mmol / g 3 hours to (12.960 ± 0.085) mmol / g for 9 hours). The level of lipofuscin content in the analyzed time intervals also increased progressively: from (2.258 ± 0.031) units / g after 3 hours to (5.589 ± 0.030) units / g after 13 hours, significantly ($p < 0.001$) differing every 2 hours postmortem period.

Conclusions. In the system interconnection, the pair correlation indices between biochemical and biophysical markers of the state of the intercostal muscles tissue were studied and the corresponding coefficients of system formation were determined in six time intervals of the early postmortem period, which in turn allowed to substantiate the significant criterion in order to improve the accuracy of the diagnosis of the death prescription.

Keywords: muscle tissue, structural and biochemical markers, postmortem period, prescription of death, diagnostics, forensic medicine.

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

Стаття надійшла 09.03.2019 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

ПОГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ

DOI: 10.26693/jmbs04.04.218

УДК 616-091.5:340.66

Мішалов В. Д.¹, Дунаєв О. В.², Костенко Є. Я.³, Козлов С. В.⁴

ПЕРСПЕКТИВИ ДОСЛІДЖЕННЯ БІОЛОГІЧНИХ РІДИН ДЛЯ ВИЗНАЧЕННЯ ДАВНОСТІ СМЕРТІ

¹Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика,
Київ, Україна

²Харківський національний медичний університет, Україна

³ДВНЗ «Ужгородський національний університет», Україна

⁴ДЗ «Дніпропетровська медична академія», Дніпро, Україна

smekrujok@i.ua

Статтю присвячено можливостям нового напрямку в розвитку дослідження біологічних об'єктів, з метою вирішення прикладних завдань судової медицини. На сучасному етапі, такого роду досліджень, є тенденція до зростання і розширення застосування інструментальних методів. Це, в свою чергу дозволяє проводити аналіз не тільки вже відомих об'єктів з мертвого тіла, але і нових, які раніше ніколи не піддавалися вивченню. З іншого боку, сучасна наука оперує досить значними обсягами даних, і аналіз інформації та пошук нових явищ і закономірностей в такому масиві даних, вимагає застосування знань і способу аналізу, які ще недавно не мали застосування в медицині. Моделювання процесів, застосування методів логістичного аналізу стають невід'ємною частиною сучасних медико-біологічних досліджень. У статті проведено короткий аналіз основних напрямків для вирішення питання про встановлення тривалості помертвого періоду як на основі методів судово-медичної науки що історично себе виправдали, так і сучасних методів. Також піднімається питання, про можливість досліджень такого відносно нового об'єкту для судової медицини, як біологічні рідини з тканин трупа. Авторами пропонується розширений погляд на інформаційну корисність і здатність подібних об'єктів. Обговорюються питання, пов'язані не тільки з вивченням хімічного складу або будь-яких інших властивостей такого об'єкту, як рідина що містить певні компоненти, але й пропонується абсолютно нове бачення біорідини в ролі

багаторівневої системи, яка хоч і нерозривно пов'язана з органом, або системою органів звідки вона витягнута, але разом з тим, є абсолютно самостійним об'єктом для вивчення, який може дати інформацію з точки зору характеру внутрішньосистемних зв'язків. Підкреслюється перевага досліджень такого роду об'єктів для застосування найрізноманітніших інструментальних методів досліджень, оскільки рідини можуть досліджуватися як у нативному їх вигляді, так і після висушування. Авторами обґрунтовується більш широке застосування методів логістичного аналізу, для оцінки виявлених закономірностей і змін, а також застосування нестандартних варіантів статистичних методів з метою можливості класифікації об'єктів (таких як кластерний аналіз чи методи математичної класифікації).

Ключові слова: давність смерті, біорідина, судово-медицина, методи класифікації.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота є фрагментом НДР кафедри патологічної анатомії і судової медицини ДЗ «ДМА МОЗ України» «Судово-медична оцінка давності смерті за динамікою змін сполучної тканини при гнильній трансформації трупа», № державної реєстрації 0117U003831.

Вступ. Питання визначення часу смерті людини у судово-медичній практиці було завжди актуальним і ймовірно залишиться таким ще тривалий період часу. Це визначається потребою для судово-слідчих органів знати хто знаходився поряд з

особою що постраждала, та у випадку виникнення летального кінця. В діяльності практичних судово-медичних експертів це питання є одним з основних і зустрічає постійно. Воно викликає часто значні труднощі за об'єктивних причин [1], а іноді навіть не вирішується на достатньому для потреб слідства рівні. Причиною цього є кілька чинників. Як не дивно, але на першому місці це так званий «людський фактор». Похибки що призводять до неякісних висновків можуть з'являтися як під час первинного огляду трупа (наприклад це може бути ігнорування опису суправітальних реакцій, неправильно проведена термометрія трупа, необліковані зміни мікроклімату біля місця знаходження тіла), так і під час дослідження трупа внаслідок великої кількості чинників що впливали на тіло до розтину. З іншої сторони, суб'єктивізм оцінки вищевказаних даних іноді призводить до різної оцінки тривалості посмертного періоду різними експертами. Другим фактором, що утруднює вирішення цього питання є те, що в мертвому організмі виникають дуже різноманітні процеси, ще й пов'язані з впливом багатьох як зовнішніх так і внутрішніх чинників. Проблема визначення давності смерті не вирішується яким-небудь одним шляхом, а тільки сукупністю методів та способів з обов'язковим урахуванням впливу факторів навколишнього середовища на труп в динаміці.

Загальна картина методів визначення часу настання смерті складається з кількох великих фрагментів (напрямків).

На першому місці знаходяться так звані «класичні» методики, що виникли на початку розвитку судової медицини, але широко застосовуються і у наші дні. Це ранні та пізні трупні явища. Незважаючи на наявність протиріч даних різних авторів вони настільки широко увійшли у роботу судово-медичних експертів, що беззаперечно є першими серед способів визначення часу смерті. Головною проблемою їх використання є сильна залежність від багатьох чинників і вміння конкретного експерта оцінити встановлений характер цих явищ [2].

Логічним продовженням пошуку можливості визначення давності смерті є вчення про суправітальні реакції. Набір їх відносно невеликий і дозволяє робити висновки швидше у 1-шу добу після смерті людини, що пов'язане з відносно коротким терміном «переживання» часу смерті окремими тканинами. Але такі методи як визначення реакції м'язів на подразнення електричним струмом чи реакції зіниці на введення хімічних речовин продемонстрували відносно меншу залежність від впливу різних факторів, порівняно з трупними явищами.

З розвитком науки і впровадженням у роботу лікаря методів для аналізу багатьох показників організму людини ці ж самі методи почали застосовуватися і для потреб судової медицини. Насамперед були досліджені такі тканини організму як кров та спино-мозкова рідина. В них проводився пошук змін, що відбуваються у всіх видах обміну речовин та макро-, мікро-елементного складу [3,4,5]. Змінам клітинного складу, специфічних білкових комплексів [6]. З розвитком генетики почалося дослідження вмісту та змін нуклеїнових кислот [7, 8]. Використовувалися морфологічні та апаратні методи оцінки посмертних змін тканин трупа [9, 10, 11]. Оцінювалися зміни явищ що виникають при проходженні електричного струму крізь тканини [12, 13]. Існуючі діагностичні комплекси для визначення часу смерті мають низку недоліків, які пов'язані з застосуванням більшості з них при типових умовах перебування трупа, або моделювання таких умов. Саме це не дозволяє їх використовувати в усіх випадках, але результати цих досліджень дозволили визначити певні закономірності постмортального періоду. До того ж багато існуючих методів потребують подальшої апробації для використання у судово-медичній практиці.

На сьогоднішній день, практично не залишилось органу чи тканини людського тіла, що не досліджувалися різними методами з метою визначення давності смерті. Але способу, що задовільнив би потреби лікарів судово-медичних експертів у вирішенні цього питання, був не коштовним та простим у практичному застосуванні так і не запропоновано. Тому більшість методичних рекомендацій чи посібників наводять довідковий матеріал за багатьма авторами і іноді доволі суттєвими розбіжностями в оцінці одного і того ж явища.

Тому існує потреба у подальших дослідженнях питання змін, що виникають у тілі після смерті організму як цілого. І методи для оцінки таких змін мають задовольняти вищевказаним вимогам.

Таким чином, якщо провести класифікацію рівнів дослідження відносно рівня організації живої матерії, то питання визначення часу настання смерті вирішувалося до цього або на рівні тіла як цілісної системи (трупні плями, охолодження, розвиток флори та фауни), або на рівні окремих органів чи тканин (суправітальні реакції, морфометричні, біохімічні, рентгенологічні методи). Але є і інші принципи умовного розділення будь-яких систем як комплексу складових. Так, у багатоклітинному організмі вже можна виділити дві системи: систему рідкофазну та систему саме клітин. Ці дві системи існують поряд, одночасно змінюючись та впливаючи одна на одну. Клітини це відносно стійкі та мало-динамічні утворення, але вони не можуть існувати

без обміну інформацією чи продуктами своєї діяльності, який здійснюється завдяки високодинамічній рідкофазній системі. Більшість методів клінічної діагностики засновані на тому принципі, що патологічні зміни у органах та його клітинах наприклад, викликають зміни параметрів крові чи сечі. Тобто рідкофазна система організму є віддзеркаленням стану клітинної системи і навпаки, зміни компонентів поза межами клітин, безумовно впливають у більшості випадків на процеси розвитку чи функціонування їх через зміну спрямованості біохімічних реакцій у органелах. Тому логічним продовженням розвитку судово-медичної науки, разом з уточненням існуючих методик будуть дослідження саме біологічних рідин з різних органів чи тканин трупа. Яким же шляхом будуть розвиватися останні дослідження. Оскільки, на теперішній час, розвиток науки йде переважно аналітичним шляхом то, на початковому етапі дослідники зустрінуться з великою масою самих різноманітних даних, що будуть одержані численними біохімічними, біофізичними, фізичними методами досліджень. Звісно що такі дані мають цінність лише тоді, коли вони можуть бути структуровані, тобто об'єднані за якоюсь ознакою чи принципом. Але це відбудеться не одразу. Спочатку, разом з процесом накопичення бази даних, можливе використання окремих параметрів (інформаційних елементів) лише на основі логістичного підходу з використанням вмінь та навиків лікаря, але й не виключено застосування комп'ютерних програм, особливо для обробки великого масиву даних. Такий період є об'єктивно необхідним саме для формування розуміння суті та основних принципів змін та взаємозв'язків у таких, дуже складних за своїми фізичними та біохімічними параметрами, рідкофазних системах. Також під час нього, стане зрозумілим, які параметри чи явища можуть бути оцінені відносно достовірно, незважаючи на такі принципи для інших методів факти як вплив екзо- чи ендогенних чинників. Зауважимо, що спочатку алгоритми поведінки та оцінки змін у рідкофазній системі не завжди будуть відповідати об'єктивній реальності, бо дані пов'язуються не на основі законів природи, а на основі логічного мислення. Саме на цьому етапі можуть широко застосовуватися численні програмні продукти, які вже міцно закріпилися в багатьох сферах діяльності людини. Розвиток програмних (комп'ютерних) технологій по пошуку та аналізу інформації (DATA MINING), був викликаний саме перевантаженням інформаційного простору великими об'ємами різноманітних даних. Спочатку такі технології сприймалися тільки як «математичний» інструмент, але поступово відбулося поширення таких методів на зовсім різні сфери наукової та

господарчої діяльності. Тепер дослідники мають прикладні програми, що дозволяють застосовувати наприклад, методи логістичного аналізу чи нейронних мереж, для вирішення питань де раніше панували такі речі як спостережливість, знання, інтуїція чи вміння суб'єктивно оцінити виявлені зміни спираючись на досвід конкретної людини.

На наступному етапі розвитку досліджень будуть застосовані принципи синергетики. Тобто теорії про те що будь-яка система є такою що здатна на самоорганізацію, а структура об'єкта живої чи неживої природи створюється за рахунок орієнтування у просторі елементів та наявності різноманітних зв'язків між цими елементами. Це можна назвати «інтегрованою інформацією». Саме пошук методів вилучення та оцінки такого роду інформації, що глибоко «похована» у структурі об'єкту і є кінцевою метою наукових досліджень на цьому етапі. Складність проблеми полягає у тому що вся інформація фактично є закодованою і розшифровка окремих її фрагментів не завжди буде відображати цілісну картину структури. Тому направленість наукової думки (наукового пошуку) буде спрямована на вивчення не лише елементів але й на характер та спрямованість відносин між ними. Загалом організм людини складається з великої кількості елементів чи їх сполук, що містяться у навколишньому світі, але лише наявність різнопланових відносин створюють загальну систему значно вищого рівня з конкретними функціями.

Біологічні рідини (субстрати) є також структурованими системами, що складаються з численних компонентів як органічної так і неорганічної природи та зв'язків що об'єднують ці елементи. Як правило, рівень організації біологічних систем подібний до сходів. Тобто спочатку формуються більш прості структури, а потім вони об'єднуються у складні. Для судово-медичної науки є більш характерним суворий «морфологічний підхід», коли досліджується компонент системи, який можна виміряти тим чи іншим способом, прослідкувати його особливості розподілення та залежність від тих чи інших факторів. Такий підхід, незважаючи на його «класичність» все ж містить і елементи аналізу саме зв'язків у системі, але вони не є головною ціллю, а лише дозволяють окреслити широту можливості застосування методу для практичних потреб.

Дослідження, що ставили за мету визначення системи зв'язків у біорідинах лише починають з'являтися. Прикладом такого роду досліджень є робота Федорової О.А. [14]. Автор використав зміни що виникають у краплях біологічних рідин з різних органів під час переходу їх у тверду фазу. Відволікаючись від технічних подробиць, слід сказати, що характер відносин між окремими елементами

цього об'єкту викликає характерні зміни морфологічної картини краплі, коли порядок та структура одного характеру, переходять у порядок та структуру іншого характеру. Чи залежать ці зміни від хімічного складу компонентів краплі? Так, дійсно залежать. Чи впливає на характер поверхні висохлої краплі характер зв'язків між цими компонентами? Так, впливає.

На наш погляд, дослідження біорідин з різних органів мають велику перспективу в плані вирішення питань судової медицини і окремо для визначення часу настання смерті. Вони однозначно є не такими складними системами як орган, але система їх організації та хіміко-фізичні властивості інтегрально пов'язані зі складом та функціями органу. По аналогії, в таких рідкофазних об'єктах відбуваються зміни, що залежать від тривалості помертвого періоду, але чи корелюють вони із змінами у органі? Ні, бо сам цей об'єкт починає існувати як самостійна система з своїми особливостями що властиві саме йому. Звісно, перелік методів дослідження біорідин не обмежується лише кристалографією. Обов'язково повинна бути досліджена рідина і в її первинному – рідкофазному стані. Оскільки робота з рідкими об'єктами по багатьом критеріям більш зручна то для виявлення нових критеріїв для визначення часу смерті скоріше за всього буде використаний увесь наявний арсенал дослідника (біохімічні, фізичні, морфологічні, біофізичні методи). Оскільки проведення таких досліджень буде супроводжуватися отриманням інфор-

мації переважно у цифровому форматі то основним інструментом для виявлення характеру зв'язків та розробки критеріїв будуть статистичні методи (такі як методи нейронних мереж, кластерний аналіз, логістична регресія). Так, ці методи не завжди демонструють достатні статистичні характеристики, але вони засновані і на інших принципах. Не на прямій оцінці кількості або концентрації, а на логістичних критеріях. Тобто, при приблизно однаковому хімічному складу двох об'єктів, іноді можливі протилежно різні результати класифікації, внаслідок протилежного характеру зв'язків.

Важливою перевагою такого роду досліджень є їх універсальність. Так, методи подібні до того що вказаний у роботі Федорової О.А. застосовувалися як для вирішення інших проблем судової медицини, так і для потреб клінічної медицини [15, 16].

Заключення. Дослідження нового об'єкту (біорідини з тканин) трупа має великі перспективи для вирішення питання визначення часу настання смерті. Дослідження біорідини можливо більшістю відомих методів, що дозволяє провести оцінку такого об'єкту за багатьма характеристиками.

Розробка методів оцінки змін рідинних біологічних середовищ трупа в динаміці постмортального періоду є перспективним напрямком. Це підтверджується також і низкою досліджень скловидного тіла, суглобової та спинномозкової рідин, під час яких проведена оцінка змін фізико-хімічних компонентів, продуктів обміну та розкладу органічних продуктів.

References

1. Tsokos M, Byard RW. Post mortem changes - overview. In: *Encyclopedia of Forensic and Legal Medicine*. 2nd ed. 2016; 4: 10-31. doi: 10.1016/B978-0-12-800034-2.00312-8
2. Buchan MJ, Anderson GS. Time Since Death: A Review of the Current Status of Methods used in the Later Postmortem Interval. *Journal of the Canadian Society of Forensic Science*. 2001; 34(1): 1-22 doi: 10.1080/00085030.2001.10757514
3. Vacchiano G, Luna Maldonado A, Matas Ros M, Di Lorenzo P, Pieri M. The cholesterol levels in median nerve and post-mortem interval evaluation. *Forensic Science International*. 2016 Jan; 265: 29-33. doi: 10.1016/j.forsciint.2016.01.004
4. Ortmann J, Doberentz E, Madea. Immunohistochemical methods as an aid in estimating the time since death. *Forensic science international*. 2017; 273: 71-9. doi: 10.1016/j.forsciint.2017.02.004
5. Obukhova LM, Edelev NS, Andriyanova NA, Edelev IS. Opredelenie soderzhaniya mioglobina v krovi v sudebno-meditsinskoj praktike: metodicheskie osobennosti i perspektivy [Determination of maintenance of myoglobin in blood in medico-legal practice: methodical features and prospects]. *Sudebno-meditsinskaya ekspertiza*. 2016; 4: 57-60. [Russian] doi: 10.17116/sudmed201659457-60
6. Kutyakov VA. Kontsentratsiya makro- i mikroelementov v biologicheskikh obektakh kak diagnosticheskiy priznak v sudebno-meditsinskoj ekspertnoy praktike [Concentration macro- and microelements in biological objects as a diagnostic sign is in medico-legal expert practice]. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal*. 2015; 3: 14-8. [Russian]
7. Kostylev DV. *Sudovo-medychne znachennya imunoglobuliniv u syrovatsi trupnoi krovi pry dyferentsiyniy diahnostytsi prychn smerti* [A medico-legal value of immunoproteins is in the serum of a corpse blood at differential diagnostics of reasons of death]. Abstr. PhD. (Med.). K; 2003. 20 p. [Ukrainian]
8. Hui Wang, Jiong Mao, Yingbi Li, Haibo Luo, Jin Wu, Miao Liao, WeiBo Liang. 5 miRNA expression analyze in post-mortem interval (PMI) within 48 h. *Forensic Science International: Genetics Supplement Series*. 2013; 4(Issue 1): e190–1 doi: 10.1016/j.fsigss.2013.10.098

9. Young ST, Wells JD, Wells JD, Hobbs GR, Bishop CP. Estimating postmortem interval using RNA degradation and morphological changes in tooth pulp. *Forensic Sci Int.* 2013 Jun 10; 229(1-3): 163.e1-6. PMID: 23647867. DOI: 10.1016/j.forsciint.2013.03.035
10. Bilheux HZ, Cekanova M, Vass AA, Nichols TL, Bilheux JC, Donnell RL, et al. A novel approach to determine post mortem interval using neutron radiograp. *Forensic Sci Int.* 2015 Jun; 251: 11-21. PMID: 25839676. DOI: 10.1016/j.forsciint.2015.02.017
11. Vanchulyak OYa. *Diahnostyka davnosti nastannya smerti metodom lazernoho polyarymetrychnoho monitorynhu tkanyn lyudy* [Diagnostics of remoteness of offensive of death by the method of the laser polarimetric monitoring of tissues of man]. Abstr. PhDr. (Med.). K; 2007. 20 p. [Ukrainian]
12. Harazdyuk MS. *Chasovyy monitorynh posmertnykh zmin atofluorestsentsiyi plivok likvoru u vyznachenni davnosti nastannya smerti* [The sentinel monitoring of posthumous changes of autofluorestention tapes of neurolymph in determination of remoteness of offensive of death]. Abstr. PhDr. (Med.). K; 2018. 21 p. [Ukrainian]
13. Nikiforov YaA. *Opreделение davnosti smerti po izmeneniyu elektricheskogo soprotivleniya pochk i Akhilovykh sukhozhiy* [Determination of remoteness of death on the change of electric resistance of buds and Achilles tendons]. Abstr. Dis. PhDr. (Med.). 2003. 159 p. [Russian]
14. Vavilov AYU, Chirkov VE, Pozdeev AR, Pleshakova NP. O vozmozhnosti primeneniya metoda izmereniya elektricheskogo soprotivleniya pri issledovanii biologicheskikh sred [About possibility of application of method of measuring of electric resistance at research of biological environments]. *Problemy ekspertizy v meditsine. Nauchno-prakticheskiy zhurnal.* 2004; 1: 21-3. [Russian]
15. Fedorova OA. *Sudovo-medychne vyznachennya davnosti nastannya smerti za krystalohrafiyeyu tkanyn trupa pid chas yoho hnylnoi transformatsiyi* [Medico-legal determination of remoteness of offensive of death is after crystallography of tissues of dead body during his putrid transformation]. Abstr. PhDr. (Med.). K; 2016. 23 p. [Ukrainian]
16. Nazarova LO. *Strukturnye metody issledovaniya sleznoy zhidkosti v diagnostika zlokachestvennykh novoobrazovaniy i vospalitelnykh zabolevaniy organa zreniya* [Structural methods of research of tear liquid are in diagnostics of malignant new formations and inflammatory diseases of organ of sight]. Abstr. PhDr. (Med.). M; 2001. 22 p. [Russian]

УДК 616-091.5:340.66

ПЕРСПЕКТИВЫ ИССЛЕДОВАНИЯ БИОЛОГИЧЕСКИХ ЖИДКОСТЕЙ ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ДАВНОСТИ СМЕРТИ

Мишалов В. Д., Дунаев О. В., Костенко Е. Я., Козлов С. В.

Резюме. Статья посвящена возможностям нового направления в развитии исследований биологических объектов с целью решения прикладных задач судебной медицины. На современном этапе такого рода исследований постоянно возрастает роль расширения применения инструментальных методов. Это в свою очередь позволяет проводить анализ не только известных объектов из мертвого тела, но и новых, которые ранее никогда не подвергались изучению. С другой стороны, современная наука оперирует довольно значительными объемами данных, и анализ информации и поиск новых явлений и закономерностей в такой массе данных требует применения знаний и способа анализа, которые еще недавно не имели применения в медицине. Моделирование процессов, применение методов логистического анализа становятся неотъемлемой частью современных медико-биологических исследований. В статье проведен краткий анализ основных направлений для решения вопроса об установлении длительности посмертного периода на основе как исторически себя оправдавших, так и современных методов судебно-медицинской науки. Также поднят вопрос, о возможности исследований такого, относительно нового объекта для судебной медицины, как биологические жидкости из тканей трупа. Авторами предлагается расширенный взгляд на информационную полезность и способность подобных объектов. Обсуждаются вопросы, связанные не только с изучением химического состава или каких-либо иных свойств такого объекта, как жидкости содержащей определенные компоненты, но предлагается совершенно новое видение биожидкости в роли многоуровневой системы, которая хоть и неразрывно связана с органом, или системой органов, откуда она извлечена, но вместе с тем, является совершенно самостоятельным объектом для изучения, который может дать информацию с точки зрения характера внутрисистемных связей. Подчеркивается преимущество исследований такого рода объектов для применения самых различных инструментальных методов исследований, поскольку жидкости могут исследоваться как в нативном их виде, так и после высушивания. Авторами обосновывается более широкое применение методов логистического анализа, для оценки выявленных закономерностей и изменений, также применение нестандартных вариантов статистических методов с целью возможности классификации объектов, таких как кластерный анализ, методы математической классификации.

Ключевые слова: давность смерти, биожидкости, судебная медицина, методы классификации.

UDC 616-091.5:340.66

Prospects for Studying Biological Fluids to Determine the Death Prescription

Mishalov V. D., Dunaev O. V., Kostenko E. Ya., Kozlov S. V.

Abstract. The article deals with the possibilities of a new direction in the development of research on biological objects for solving applied problems of forensic medicine.

There is a tendency to increase the role and wider use of instrumental methods at the present stage of this kind of research. This, in turn, makes it possible to analyze not only known objects in a dead body, but also new ones that have never been studied before. On the other hand, modern science has quite significant amounts of data. The analysis of information and the search for new phenomena and patterns in such a mass of data requires the application of knowledge and method of analysis that have not recently had application in medicine.

Modeling processes and the use of logistic analysis methods are becoming an integral part of modern biomedical research. The article provides a summary analysis of the main directions for deciding on the determination of the length of the post-mortem period both on the basis of forensic science methods that have already proven their effectiveness, and the new ones. There is also a question of possibility of research such a relatively new object for forensic medicine, as biological fluids from the tissues of the corpse.

The authors offer an interesting view at the informational utility of such objects. We discuss issues that are associated not only with the study of the chemical composition or other properties of an object such as liquid that accommodates certain components. A completely new look at biological liquid, which may be a multi-level system, is proposed. Although it is linked with the organ or system of organs from where it is extracted, but at the same time, it is a completely independent object for study.

This can provide interesting and new information in terms of the nature of the relations within the system. The advantage of such studies for the application of a wide variety of instrumental methods of research is emphasized, since liquids can be studied both in liquid form and after drying.

The authors substantiate the general use of logistic analysis methods in order to assess the identified patterns and changes, as well as the use of non-standard versions of statistical methods for classifying objects. Such methods can be methods of mathematical classification.

Keywords: prescription time of death, biological liquid, forensic medicine, classification methods.

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

Стаття надійшла 24.03.2019 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

ГУМАНІТАРНІ ПИТАННЯ МЕДИЦИНИ І ПРОБЛЕМИ ВИКЛАДАННЯ У ВИЩІЙ ШКОЛІ

DOI: 10.26693/jmbs04.04.224

УДК 615.1.378:616.-001.031

Зайченко Г. В., Горчакова Н. О., Шумейко О. В.,
Клименко О. В., Ходаківська О. В.

БІОТЕХНОЛОГІЧНІ ПРЕПАРАТИ: ОСОБЛИВОСТІ СТРУКТУРИ ТА ВЛАСТИВОСТЕЙ І МЕТОДОЛОГІЯ ВИКЛАДАННЯ ЇХ ФАРМАКОЛОГІЇ СТУДЕНТАМ ПРОФІЛЬНИХ ВИЩИХ НАВЧАЛЬНИХ ЗАКЛАДІВ

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

gorchakovan@ukr.net

Наше сторіччя характеризується впровадженням інноваційних технологій, які застосовують у всіх сферах життя, в тому числі в педагогіці, що сприяє ознайомленню студентів із сучасними медичними та фармацевтичними технологіями. Для поліпшення якості викладання фармакології студентам медичних і фармацевтичних факультетів необхідна модернізація педагогічних технологій. З цією метою в програму з фармакології студентам медичних і фармацевтичних факультетів включені біотехнологічні препарати. Дані препарати отримують шляхом використання біологічних об'єктів за допомогою спеціальних технологічних процесів, зокрема, клітинної інженерії, гібридних технологій, інженерної ензимології, інженерної імунології тощо. До біотехнологічних препаратів належать певні антибіотики, гормональні та вітамінні препарати, препарати крові і плазми, цитокіни, імуномодулятори, ферменти, ліпіди, полісахариди, моноклональні антитіла та інші. Біотехнологічні препарати відрізняються від лікарських засобів хімічного синтезу не тільки технологією отримання, а також значною молекулярною масою, складністю просторової будови білку, певним співвідношенням ізобудови, нестабільністю молекули та іншими властивостями. Разом з тим, вони мають значну вартість, що пов'язує зі складністю технологічного процесу. Неможливо шляхом хімічного синтезу створити аналоги біотехнологічних препаратів. При бажанні відтворити біотехнологічні продукти отримують біосиміляри, які мають підлягати повним доклініч-

ним (*in vitro* та *in vivo*) дослідженням з урахуванням визначення фармакокінетики та наступним клінічним випробуванням. В Україні обмін біосимілярів регулює система фармаконагляду. В лекційному курсі і на практичних заняттях розглядають фармакологію біотехнологічних засобів за темами «Гормональні препарати», «Вітамінні препарати», «Антибіотики», а також при вивченні фармакології засобів, що впливають на системи і органи, протипухлинних, імуномодуючих препаратів. Ознайомлення студентів з властивостями біотехнологічних препаратів сприяє компетентнісному підходу до вивчення фармакології на медичному і фармацевтичному факультетах.

Ключові слова: біотехнологічні препарати, біосиміляри, моноклональні антитіла, професійне навчання.

Зв'язок з науковими програмами, темами, планами. Представлена стаття виконана за планом наукової тематики кафедри «Експериментальне обґрунтування ефективності органопротекторної дії антиоксидантів рослинного та синтетичного походження», № державної реєстрації 0115U004156.

Вступ. Наше сторіччя характеризується впровадженням інноваційних технологій, які застосовують у всіх сферах життя, в тому числі педагогіці, біології, медицині, клініці [1]. Розвиток медичної науки спонукає викладачів до ознайомлення студентів під час лекцій та практичних занять з новими

досягненнями фармакології, фармацевтики, біології, що допомагає розвинути новий тип мотиваційної сфери. Для поліпшення якості викладання фармакології студентам медичних і фармацевтичних факультетів необхідні модернізація інноваційних педагогічних технологій, приведених у відповідності до міжнародних стандартів. Це буде сприяти розвитку креативності майбутніх лікарів і провізорів, професійної компетентності, створенню нової позиції особистості [2]. Особистий компонент набуття професійної компетентності тісно пов'язаний з опануванням нових професійних знань з фахових теоретичних предметів, що покращать впровадження в клінічних умовах нових лікарських засобів. Одним з сучасних препаратів, представники яких увійшли в програми з фармакології як для студентів медичного, так і фармацевтичного факультетів є біотехнологічні препарати, за допомогою яких більш успішно лікуються ревматоїдний артрит, розсіяний склероз та інші важкі захворювання [3].

Мета роботи – сформувати систему викладання сучасних знань стосовно фармакології біотехнологічних препаратів.

Методи – аналіз даних сучасної літератури з питань, що розглядаються, визначення практичних аспектів викладання особливостей біотехнологічних препаратів у фармацевтичних вищих навчальних закладах та відповідних факультетах медичних вишів.

Результати дослідження та їх обговорення. Біотехнологія як наука народилась в 70-х роках ХХ сторіччя, коли було здійснено перенесення генетичного матеріалу від одного організму до іншого. Сучасна біотехнологія – наукова дисципліна, яка вивчає можливості використання живих організмів, їх систем або продуктів життєдіяльності для розв'язання технологічних завдань та можливості створення живих організмів з необхідними властивостями методом генної інженерії [4], а водночас методологія виробництва біологічно активних субстанцій, в тому числі, і ліків.

До біотехнологічних препаратів належать лікарські засоби, які отримані шляхом використання біологічних об'єктів (мікроорганізмів, клітин і тканин людей, рослин, тварин, клітин комах і ссавців, гібридних клітин, дріжджів, генно-інженерних штамів мікроорганізмів, ДНК, РНК) за допомогою спеціальних технологічних процесів клітинної інженерії, гібридних технологій, інженерної ензимології, інженерної імунології тощо. Завдяки застосуванню біотехнологічних препаратів отримано позитивні результати при лікуванні таких тяжких захворювань як бронхіальна астма, гепатит С, цукровий діабет, ревматоїдний артрит, онкологічні захворювання, анемія, гемофілія та інші [5].

Серед біотехнологічних препаратів є антибіотики, вітаміни, гормоноподібні речовини, їх синтетичні замінники, інсулін, гормони росту, ферменти, фібринолітики, ліпіди, полісахариди, моноклональні антитіла, органічні кислоти, амінокислоти, алергени, антигени, препарати з крові і плазми людини, а також вакцини, цитокіни, імуномодулятори, альфа- бета- гамма інтерферони, імунодепресанти, імунні сироватки, імуноглобуліни, інтерферони, інтерлейкіни та інші.

Біотехнологічні препарати відрізняються від препаратів хімічного синтезу значною молекулярною масою та складністю просторової будови білка. Їм притаманна наявність четвертинної структури, певне співвідношення ізоформ і висока гетерогенність. Відрізняються також біотехнологічні препарати від хімічних більш складною структурою при поєднанні білка з високою гетерогенністю та ступенем глікозилювання. Водночас відмічена структурна нестабільність молекули біотехнологічних засобів та домішок.

Для виробництва біотехнологічних засобів застосовують живі організми, і тому активні субстанції дуже залежать від первинних станів останніх. Біотехнологічні препарати вважають ліками майбутнього, оскільки вони є більш ефективними і безпечними і дозволяють здійснювати таргетну терапію при важких захворюваннях, успішність лікування яких на сьогодні стає можливою саме завдяки біотехнологічним препаратам. Щоправда, значним недоліком біотехнологічних препаратів вважають їх високу вартість [5], що пов'язано зі складними алгоритмами їх виробництва. Спочатку для вирішення проблеми більш широкого впровадження біотехнологічних препаратів було запропоновано синтезувати їх аналоги, як це відбувається з більшістю генеричних препаратів. Разом з тим, шляхом звичайного синтезу подібного лікарського засобу не можна було створити подібний біотехнологічний продукт. Тому за допомогою сучасних технологій при бажанні відтворити біотехнологічний продукт отримують біосиміляр [6].

Біосиміляр є версією зареєстрованого біотехнологічного препарату, проте не є точним віддзеркаленням біотехнологічних продуктів, з якими їх порівнювали при вивченні. У них доведена подібність на основі всебічного порівняння подібності фізико-хімічних характеристик ефективності та безпечності [7]. Для вирішення питання щодо ефективності і безпечності біотехнологічних препаратів використані індивідуальні підходи стосовно до клінічних досліджень, клінічних випробувань, виробництва, контролю якості препаратів, призначають у лікувальному процесі та при фармакологічному оцінюванні результатів лікування [7, 8].

Звертають увагу на те, що отримані в процесі виробництва біосиміляри можуть відрізнятися фармакокінетичним профілем та імуногенністю. Останнє може проявлятися як генералізована реакція у вигляді реакції гіперчутливості, що зустрічається частіше. Однак спостерігається також нейтралізація ендogenousного протеїну у випадку втрати ефективності інтерферонів або нейтралізація ендogenousного протеїну при еритроцитарній аплазії [3].

Біосиміляри іноді відрізняються неоднорідністю ізоформ. В зв'язку з вищенаведеним дослідженням ефективності біосимілярів має більше етапів порівняння з генеричними препаратами, включаючи порівняльні фізико-хімічні, біологічні параметри, порівняльні до клінічні дослідження *in vitro* та *in vivo* разом з фармакокінетичними випробуваннями, а також порівняльні дослідження ефективності в клініці. Дія на показники імунної системи проявляється у вигляді патологічної реакції імунної системи у вигляді гіперчутливості.

Розповідаючи в лекційному процесі історію фармакології, спочатку згадують емпіричний період (застосування ліків у тому вигляді, в якому вони зустрічаються в природі), наприклад, у вигляді рослинної сировини. Надалі акцентують увагу студентів на етіологічному періоді (другої половини XIX ст.-перші 30 років XX ст.), що був пов'язаний з дослідженнями видатного французького вченого та лікаря Луї Пастера. Саме він розкрив природу бродіння, довів можливість життя при відсутності кисню, розробив наукові основи вакцинопрофілактики та вакцинотерапії, запропонував метод стерилізації (пастеризація та ін.).

Біотехнологічний період розвитку почався в 1933 році з моменту опублікування праці А. Клейвера та Л. Х. Ц. Перкіна «Методи вивчення обміну речовин у пліснявих грибів», яка стала поштовхом розвитку промислового герметизування обладнання та механізації процесів створення умов виробництва антибіотиків (1936-1945). Генотехнічний період біотехнології розпочався в 1953 році і набуває модернізації до даного часу.

Слід звернути увагу студентів на те, що в Україні значним елементом регулювання обміну біосимілярів є фармаконагляд та моніторинг безпеки, адже біосиміляри частіше призначаються для лікування важких онкологічних та імунодефіцитних станів [9]. Ці засоби самі частіше можуть викликати несприятливий вплив на імунну систему та інші органи і системи, що пов'язано з їх механізмом дії [3].

Біотехнологічні препарати включені в програму з фармакології для студентів медичних і фармацевтичних факультетів. На практичних заняттях і при читанні лекцій за темою «гормональні препарати»

звертають увагу на біосиміляри аналогів інсуліну та гормону росту. Інсулін, отриманий за допомогою генної інженерії, на фармацевтичному ринку має багато біосимілярів – інсулін аспартат, інсулін лізпро, інсулін гларгін. Зараз продовжується випуск біосимілярів інсуліну та зростають вимоги до їх якості [10, 11, 12].

При аналізі фармакодинаміки вітамінних препаратів приділяють увагу альфа-токоферолу, який отримують за допомогою біотехнологій. На заняттях та лекціях, темою яких є фармакологія засобів, що впливають на гемопоєз та гемостаз, згадують препарати факторів крові (факторів VIII та IX), тромболітичні агенти (дабігатран, ривароксабан, апіксабен), гемопоетичний фактор росту – еритропоєтин та гранулоцитарний макрофагальний колонієстимулюючий фактор. Останні збільшують кількість лейкоцитів при проведенні хіміотерапії та знижують ризик вторинного інфікування хворого [13]. Розглядаючи фармакологію засобів, що впливають на імунну систему, також роблять наголос на гемопоетичних росткових факторах, що є природними цитокінами, які призначають разом з хіміотерапією [14, 15]. Крім гранулоцитарно-макрофагального колонієстимулюючого фактору, який підтримує лейкопоєз, необхідно згадати еритропоєтин, що стимулює утворення еритроцитів, та інтерлейкін-II, який сприяє підвищенню продукції тромбоцитів [16]. До цитокінів, як сигнальних молекул, що синтезуються лейкоцитами, також належать інтерферони, інтерлейкіни, які володіють імуномодулюючим впливом і тому включаються до складу фармакотерапії імунодефіцитних станів.

На практичних заняттях при розборі фармакологічних протипухлинних засобів звертають більшу увагу на препарати моноклональних антитіл, що можуть бути засобами таргетної терапії при лікуванні злоякісних новоутворень, але можуть також, на жаль, проявляти й негативний вплив на імунну систему. Інші біологічні препарати, такі як вакцини, також володіють протипухлинним ефектом, але саме завдяки стимулюючій дії на імунну систему. Вакцини для лікування раку містять зв'язані з пухлиною антигени для підвищення активності імунної системи щодо ракових клітин. Зв'язані з пухлиною антигени можуть бути білковими. Вони розташовані на поверхні або всередині пухлинної клітини і тому можуть викликати апоптоз або набувати властивості кілерів. Вакцина ВС6 активує загальну імунну відповідь організму, яка може бути спрямована як на активність бактерій, так і на пухлинні клітини [17].

Найбільшою групою біотехнологічних лікарських засобів є препарати моноклональних антитіл [17]. Моноклональні антитіла – це антитіла, які

виробляються імунними та іншими клітинами, що клоновані з однієї клітини-попередника (β -лігандоз), що є специфічними до певного антигену. Продукцентами моноклональних антитіл є гібридоми. Вони є протеїнами, що зв'язуються з однією ділянкою антигену та виробляються поодинокими клітинами.

Спектр застосування моноклональних антитіл надзвичайно широкий. Студентам 3-го курсу головним чином перераховують приклади препаратів моноклональних антитіл та показання до їх призначення. Наприклад, іміцизумаб призначають для профілактики кровотеч; трастузумаб, ритуксимаб – онкозахворювань; адаліумаб, інфліксимаб – аутоімунних захворювань. При захворюваннях респіраторної системи виписують омалізумаб, реслізумаб, серцево-судинної системи – абсиксимаб, гепатиту С – бавітусимаб. Моноклональні антитіла можна класифікувати за технологією отримання та білково-хімічною будовою: на мишині, химерні, гуманізовані, повністю людські антитіла.

Існує класифікація моноклональних антитіл за модифікацією будови, а саме поділенням на імунотоксини, кон'югати з радіоізотопами, антитіла з подвійною специфічністю. Можна також виділяти моноклональні антитіла за поверхневими рецепторами, на яких спрямована дія моноклональних ан-

титіл до CD-маркерів, моноклональні антитіла до рецепторів IL, моноклональні антитіла до TNF- α , моноклональні антитіла до молекул клітинної адгезії. Для полегшення розпізнавання препаратів моноклональних антитіл зазначено, що всі вони мають закінчення «tab», отримані від миші – «omab», химерні антитіла – «ximab», гуманізовані антитіла – «zumab», повністю людські – «umab».

Висновки. Таким чином, сучасні біотехнологічні препарати складають значну частину світового та вітчизняного фармацевтичного ринку. Застосування біотехнологічних препаратів є революцією у лікуванні таких важких хронічних захворювань як цукровий діабет, бронхіальна астма, ревматоїдний артрит, онкологічні захворювання, анемія, гемофілія.

Компетентнісний підхід до будови педагогічного процесу студентів медичних і фармацевтичних факультетів, спрямований на удосконалення професійної орієнтації, відповідає потребам галузі охорони здоров'я, буде сприяти модернізуванню творчої і професійної діяльності майбутніх фахівців.

Перспективи подальших досліджень. Є доцільним в подальшому більш конкретно розкрити сучасні механізми дії препаратів моноклональних антитіл таргетної терапії з врахуванням показань до призначення та особливостями застосування в кожному конкретному випадку.

References

- Oleksina NO, Volosovets OP, Piatnytskyi YuS. Medychna osvita: vidpovid na vyklyky suchasnosti. *Medychna osvita*. 2018; 2: 36-4. [Ukrainian]
- Bulakh IY, Voitenko LP, Antonenko YP. Monitorynh yakosti medychnoi osvity. Mizhnarodnyi dosvid. *Medychna osvita*. 2018; 3: 5-12. [Ukrainian] doi: 10.11603/me.2414-5998.2018.3.9328
- Talaieva TV, Doroshuk LV, Kudriavtseva IH. Biotehnologichni likarski preparaty ta biosymiliary: shcho neobkhidno znaty klinitsystam pry pryznachenni biosymiliariv. *Ukrainskyi revmatologichnyi zhurnal*. 2015; 1: 3-7. [Ukrainian]
- Shirokova I. Biotehnologii na farmrynke. Remedium. *Zhurnal o rossiyskom rynke lekarstv i meditsinskoy tehnikе*. 2012; 9: 8-25. [Russian]
- Nesterchuk MM, Baula OP, Hamazin YuO, Doroshuk LV, Matvyeyeva OV. *Features of biological / biotechnological products and biosimilars: metod rekomendatsiyi*. Kyiv: MOZ Ukrayiny, Derzhavnyy ekspertnyy tsestr; 2013. 38 p.
- Sylvester K, Rocchio M, Beik N, Fanikos J. Biosimilars: an emerging category of biologic drugs for emergency medicine practitioners. *Current Emergency and Hospital Medicine Reports*. 2013; 1(4): 226-35. doi: 10.1007/s40138-013-0023-5
- Calvo B, Zuñiga L. EU's new pharmacovigilance legislation: considerations for biosimilars. *Drug safety*. 2014; 37(1): 9-18. PMID: 24190573. DOI: 10.1007/s40264-013-0121-z
- Camacho, LH, Frost CP, Abella E, Morrow PK, Whittaker S. Biosimilars 101: considerations for US oncologists in clinical practice. *Cancer Medicine*. 2014; 3(4): 889-99. PMID: 24810680. PMCID:PMC4303156. DOI: 10.1002/cam4.258
- Moorkens E, Meuwissen N, Huys I, Declerck P, Vulto AG, Simoons S. The market of biopharmaceutical medicines: a snapshot of a diverse industrial landscape. *Frontiers in pharmacology*. 2017; 8: 314. PMID: 28642701. PMCID: PMC5462923. DOI: 10.3389/fphar.2017.00314
- Eltsova EA, Ramenskaya GV, Smolyarchuk EA, Bushmanova AV. Biosimilyari-preparaty buduschego. *Farmakokinetika i farmakodinamika*. 2015; 1: 12-5 [Russian]
- Bezdetko NV. Biosimilyari analogov insulina: chto neobhodimo znat klinitsistu. *Ukrayinskiy medichniy chasopis*. 2016; 1(111): 35-41. [Russian]
- Golovach IYu. Pytannia bezpeky biosymiliariv analohiv insuliniv: fakty ta poboivannia. *Endokrynologia*. 2017; 22(2): 139-45. [Ukrainian]
- Walsh G. Biopharmaceutical benchmarks 2018. *Nat Biotechnol*. 2018; 36: 1136-45. PMID: 30520869. DOI: 10.1038/nbt.4305

14. Rader RA. FDA biopharmaceutical product approvals and trends in 2012. *BioProcess Int.* 2013; 11.3: 18-27.
15. Ramana K, Xavier J, Sharma R. Recent trends in pharmaceutical biotechnology. *Pharm Biotechnol Curr Res.* 2017; 1: 1-10.
16. Declerck P, Simoens S. A European perspective on the market accessibility of biosimilars. *Biosimilars.* 2012; 2: 33-40. doi: 10.2147/BS.S33524
17. Reichert JM. Trends in US approvals: new biopharmaceuticals and vaccines. *Trends in biotechnology.* 2006; 24.7: 293-8. PMID: 16759723. DOI: 10.1016/j.tibtech.2006.05.003
18. Gorchakova NA, Savchenko NV, Shumeyko EV, Shumeyko NV. *Preparaty monoklonalnykh antitel v meditsinskoy praktike: spektr primeneniya. Farmakologiya i farmakoterapiya: itogi i perspektivy: monografiya.* Novosibirsk: Izd-vo Sibak; 2014. p. 13-20. [Russian]

УДК 615.1.378:616.-001.031

**БИОТЕХНОЛОГИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ:
ОСОБЕННОСТИ СТРУКТУРЫ И СВОЙСТВ И МЕТОДОЛОГИЯ
ПРЕПОДАВАНИЯ ИХ ФАРМАКОЛОГИИ СТУДЕНТАМ
ПРОФИЛЬНЫХ ВЫСШИХ УЧЕБНЫХ ЗАВЕДЕНИЙ**

**Зайченко А. В., Горчакова Н. А., Шумейко Е. В.,
Клименко Е. В., Ходаковская О. В.**

Резюме. Наше столетие характеризуется внедрением инновационных технологий, которые используют во всех сферах жизни, в том числе в педагогике, что способствует ознакомлению студентов с современными медицинскими и фармацевтическими технологиями. Для улучшения качества преподавания фармакологии студентам медицинских и фармацевтических факультетов необходима модернизация педагогических технологий. С этой целью в программу по фармакологии студентам медицинских и фармацевтических факультетов включены биотехнологические препараты. Данные препараты получают путем использования биологических объектов при помощи специальных технологических процессов — клеточной инженерии, гибридных технологий, инженерной энзимологии, инженерной иммунологии и других. К биотехнологическим препаратам принадлежат определенные антибиотики, гормональные и витаминные препараты, препараты крови, цитокины, иммуномодуляторы, ферменты, липиды, полисахариды, моноклональные антитела и другие. Биотехнологические препараты отличаются от лекарственных средств химического синтеза не только технологией получения, но также значительной молекулярной массой, сложностью пространственного строения белка, определенным соотношением изоформ, нестабильностью молекул и другими свойствами. Вместе с тем, они имеют значительную стоимость, что связано со сложностью технологического процесса — невозможно путем химического синтеза создать аналоги биотехнологических препаратов. При желании воспроизвести биотехнологические продукты получают биосимиляры, которые необходимо подвергать полным доклиническим (in vitro та in vivo) исследованиям с учетом определения фармакокинетики и клиническим испытаниям. В Украине обмен биосимиляров регулирует система фармаконадзора. В лекционном курсе и на практических занятиях рассматривают фармакологию биотехнологических средств по темам «Гормональные препараты», «Витаминные препараты», «Антибиотики», а также при изучении фармакологии средств, которые влияют на системы и органы, противоопухолевых, иммуномодулирующих препаратов. Ознакомление студентов со свойствами биотехнологических препаратов способствует компетентному подходу к изучению фармакологии на медицинском и фармацевтическом факультетах.

Ключевые слова: биотехнологические препараты, биосимиляры, моноклональные антитела, профессиональное обучение.

UDC 615.1.378:616.-001.031

**Biotechnological Preparations:
Peculiarities of Structure Properties and Methodology of Teaching
their Pharmacology to Students of Profile Higher Educational Institutions**

**Zaychenko A. V., Gorchakova N. A., Shumeiko E. V.,
Klymenko E. V., Chodakovskaya O. V.**

Abstract. Our century is characterized by innovative technologies inculcation that is used in all spheres of life including pedagogies promoting the student's acquaintance with the modern medical and pharmaceutical technologies. For the improvement of pharmacology teaching quality it is necessary to upgrade the pedagogic technologies to the students of medical and pharmaceutical faculties.

With that *purpose* the biotechnological drugs are included into the pharmacology program for the students in medical and pharmaceutical facilities.

Material and methods. Those drugs are obtained by biological effects by using means of special technological processes like cell engineering, hybrid technology, engineering enzymology, engineering immunology and others. The biotechnological drugs include certain antibiotics, hormone and vitamin drugs, drugs of blood, cytokines, immunomodulators, enzymes, lipids, polysaccharides, and monoclonal antibodies. Biotechnological drugs differ from the drugs of chemical synthesis not only by technology of receipt but also by considerable molecular mass, complexity of structure of the proteins in the space, definite isoforms correlation, instability of molecule and other properties. But the biotechnological drugs have the high value connecting with the complicated technological process. It is impossible to create the analogue of biotechnological product by chemical synthesis. When there is wish to reproduce the biotechnological drug the biosimilar may be obtained. It will be investigated in preclinical experiments (in vitro, in vivo) including pharmacokinetics and then in the clinical traits.

In Ukraine the biosimilars exchange is regulated by pharmacovigilance system. In the lectures and the practical lessons the pharmacology of the biotechnological drugs is considered by the topics "Hormonal drugs", "Vitamine drugs", "Antibiotics" and during the learning of drugs pharmacology that influence on the systems and organs, antineoplastic agents, immunomodulating agents.

Conclusions. Teaching students the peculiarities of biotechnological drugs properties promotes the competent approach to the pharmacology study at medical and pharmaceutical facilities. The competent approach to the structure of the pedagogical process of students of medical and pharmaceutical faculties, aimed at improving professional orientation, meets the needs of the healthcare sector, and will contribute to the modernization of the creative and professional activities of future specialists.

Keywords: biotechnological drugs, biosimilars, monoclonal antibodies, professional training.

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

Стаття надійшла 19.03.2019 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs04.04.230

УДК 546/662-022.513.2:57.085.23:577.336:577.112.824

Богуславський К. І., Алабедацький Н. М.

МІЧЕННЯ КЛІТИН ЛІНІЇ РК-15 НАНОЧАСТИНКАМИ НА ОСНОВІ ОРТОВАНАДАТУ ГАДОЛІНІЮ: ВПЛИВ ЧАСУ ТА УМОВ ІНКУБАЦІЇ

Інститут проблем кріобіології і кріомедицини НАН України, Харків, Україна

konstantin.bwb@gmail.com

На теперішній час наночастинки широко використовуються у медицині та біології. Зокрема, показано, що накопичення наночастинок у клітинах залежить від багатьох факторів: хімічного складу, форми, розміру, а також від складу розчину інкубації та типу клітин, що взаємодіють з наночастинками. З огляду на це було досліджено лінію клітин РК-15, оскільки вона конститутивно експресує ксеноантиген Gal- α -1,3-Gal (α -Gal-епітоп) на клітинній мембрані. Цей епітоп активує реакцію гіпергострого відторгнення за умов трансплантації. У зв'язку з цим питання щодо його елімінації є принципово важливим при використанні біоімплантатів, клапанних протезів, біоскафолдів, отриманих з тканин тварин.

Мета дослідження – встановлення основних параметрів мічення наночастинками на основі ортованадату гадолінію європію $\text{GdYVO}_4:\text{Eu}^{3+}$ та $\text{GdVO}_4:\text{Eu}^{3+}$ (часу інкубації, температури та складу розчину, необхідності струшування) клітин лінії РК-15.

За допомогою методів клітинного культивування та флуоресцентної мікроскопії в роботі було досліджено мічення клітин лінії РК-15 наночастинками за умов варіації наступних параметрів: концентрації наночастинок, часу інкубації, температури інкубації, введення до складу розчину 10% фетальної телячої сироватки, струшування. В експерименті були використані наночастинки на основі ортованадату гадолінію європію різні за розміром та формою: сферичні $\text{GdYVO}_4:\text{Eu}^{3+}$ (1-2 нм) та веретеноподібні $\text{GdVO}_4:\text{Eu}^{3+}$ (25×8 нм).

Встановлено, що інкубація клітин з наночастинками протягом 60 хвилин при 22°C є достатньою для зв'язування наночастинок різної форми та роз-

міру з клітинами РК-15. За умов інкубації при 0°C струшування було необхідно для полегшення контакту клітин з наночастинками. Використання інкубаційних розчинів, які містять фетальну телячу сироватку, виявилось недоцільним, оскільки в цих умовах не спостерігається флуоресценції наночастинок. Це можливо є наслідком того, що фетальна теляча сироватка перешкоджає взаємодії наночастинок з мембранами клітин.

Ключові слова: наночастинки, ортованадат гадолінію, клітини лінії РК-15, культивування, флуоресценція.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дослідження виконано в рамках науково-дослідної теми «Властивості кріоконсервованих первинних культур клітин ендокринних залоз неонатальних тварин in vitro та in vivo при трансплантації», № державної реєстрації 0116U003494.

Вступ. Інтенсивний розвиток нанотехнологій останніми роками сприяв розширенню галузей застосування наночастинок (НЧ) в біології та медицині [4, 9, 11, 14, 24]. Було встановлено, що біосумісність НЧ багато в чому залежить від умов захоплення НЧ клітинами [27]. Також показано, що акумуляція НЧ клітинами залежить від хімічного складу НЧ і середовища інкубації [15], форми та розміру НЧ [16], часу їх накопичення та концентрації [21], а також типу клітин, які взаємодіють з НЧ [2, 20].

Лінія клітин нирки свині РК-15 широко використовується в медико-біологічних дослідженнях, але й досі є мало вивченим в цьому аспекті об'єктом. Щодо взаємодії клітин цієї лінії з НЧ різної хімічної

природи встановлено можливість використання НЧ в якості носіїв генів для трансфекції клітин РК-15. Крім того, клітини цієї лінії було використано як модельну систему для дослідження вільнорадикальних процесів, індукованих НЧ в мітохондріях [12, 28].

Тим часом, лінія клітин нирки свині РК-15 володіє дуже важливою характеристикою, а саме конститутивною експресією ксеноантигена Gal- α -1,3-Gal на клітинній мембрані [19]. Високий природний титр антитіл до цього антигену у людини є причиною розвитку гіпергострого і гострого відторгнення трансплантату, отриманого від донора, що експресує α -Gal епітоп [6]. Було показано, що α -Gal епітоп, навіть екстрагований і кон'югований з органічними наночастинками, при взаємодії з природними антитілами до цього ксеноантигену викликає *in vivo* швидку мобілізацію макрофагів і стимулює секрецію ними широкого спектру цитокінів [6, 29]. Тому, елімінація епітопу або зниження його експресії на поверхні клітин може продовжити «життя» трансплантату. Це особливо актуально для використання біоімплантатів, отриманих з тканин свиней клапанних протезів, біоскаффолдів тощо. Відомо, що наночастинки можуть бути використані для модифікації антигенів на поверхні клітин [23].

Метою даного дослідження було встановлення основних параметрів мічення наночастинками на основі ортованадату гадолінію європію $GdYVO_4:Eu^{3+}$ та $GdVO_4:Eu^{3+}$ (часу інкубації, температури та складу розчину, необхідності струшування) клітин лінії РК-15.

Матеріал та методи дослідження. В експерименті використана перещеплювана лінія клітин нирки свині РК-15. Лінію клітин РК-15 підтримували в стандартних умовах з використанням живильного середовища DMEM/F12 («РАА», Австрія), що містить 100 Од/мл пеніциліну («Arterium», Україна), 100 мг/мл стрептоміцину («Arterium») і 10% фетальної телячої сироватки (ФТС; «Biowest», Франція). Для експерименту клітинний моношар відкріпляли за допомогою суміші 0,5% трипсину («Sigma», США) і розчину Версену (1: 1). Після ретельного відмивання від ферменту шляхом центрифугування у живильному середовищі клітини інкубували з наночастинками без сироватки або з ФТС.

В експерименті були використані НЧ на основі ортованадату гадолінію європію різні за розміром та формою: сферичні $GdYVO_4:Eu^{3+}$ (1-2 нм) – НЧ1 та веретеноподібні $GdVO_4:Eu^{3+}$ (25 × 8 нм) – НЧ2.

Інкубацію проводили в поліпропіленових пробірках SPL (life sciences) в об'ємі 1 мл в кінцевій концентрації клітин $1 \cdot 10^5$ кл/мл та інкубували з наночастинками в концентраціях в діапазоні від 25 до 100 мкг/мл протягом 60-180 хв за температури 0 и

22 °С. Температурний режим 0 та 22 °С підтримували з використанням водяної бані (для 0 °С – з льодом). Струшування здійснювали на струшувачі UOSLab SH 5 (Україна) зі швидкістю 60 об/хв. В якості розчину для інкубації використовували розчин DMEM (РАА, Австрія), що в деяких експериментах містив 10% фетальної телячої сироватки (ФТС).

Спостереження ізольованих клітин проводили за допомогою флуоресцентного мікроскопа Olympus X171 (Японія) на збільшенні $\times 1000$. Зв'язування НЧ з клітинами РК-15 визначали за наявністю ділянок з характерною червоно-помаранчевою люмінесценцією на поверхні клітин, що обумовлена переносом енергії від групи VO_4^{3-} на Eu^{3+} при збудженні ультрафіолетом [17, 25]. Для обробки зображень використовували програму AxioVision Rel4.7 (США).

Результати дослідження. В сучасній науковій літературі існує розбіжність щодо вибору розчину для інкубації з НЧ. Стандартна методика акумуляції НЧ на основі ортованадату гадолінію, яка була розроблена для ізольованих гепатоцитів щура, передбачала інкубацію клітин в середовищі з 10% ФТС [26]. Автори стверджували, що наявність в середовищі інкубації сироваткових протеїнів стабілізує НЧ та перешкоджає їхній агрегації, яка розвивається в сольових розчинах [15]. Однак згідно з протоколом [11], клітини РК-15 інкубували з НЧ в розчині без сироватки. Більш того, в роботі [30] показано, що введення в розчин інкубації холестерину, який у певній кількості присутній у сироватці, знижує ефективність накопичення НЧ гепатоцитами щурів. Крім того, в роботі [10] показано, що введення 10% ФТС в розчин інкубації може пригнічувати захоплення НЧ клітинами одного фенотипу, і не впливати на інші. Враховуюче вищесказане, необхідно було вивчити взаємодію клітин лінії РК-15 з НЧ в розчинах обох типів, тобто тих, що містять та не містять ФТС.

Досить суперечливі дані існують також щодо токсичності НЧ на основі ортованадату гадолінію. Відсутність вираженого цитотоксичного ефекту комплексу $GdVO_4:Eu^{3+}$ було показано для клітинних ліній SKOV3 та A549 [13]. У роботі Гольцева А.М. з співавт. [7] було показано, що НЧ здатні до виборчого зв'язування з пухлинними клітинами певного фенотипу і пригнічення росту пухлини. Також було показано [1], що сферичні НЧ мали виражений прооксидантний ефект.

Нами було досліджено чотири різних концентрації НЧ1 в діапазоні від 25 до 100 мкг/мл. Інкубацію проводили в розчинах, що не містили ФТС. Встановлено, що НЧ1 в концентрації 25 та 50 мкг/мл не мають вираженої токсичної дії на клітини лінії РК-15. Однак, в цих випадках практично не спостерігається

зв'язування НЧ1 (рис. 1, а, б). Чітка флуоресценція НЧ1 на поверхні клітин спостерігається за концентрацій 75 та 100 мкг/мл (рис. 1, в, г). Однак, при цьому виявляються пошкоджені клітини та фрагменти зруйнованих клітин.

У наступному експерименті інкубацію НЧ1 проводили в розчинах, які містили 10% ФТС. Було встановлено, що ФТС в концентрації 10% запобігала токсичній дії підвищених концентрацій НЧ1. Однак після інкубації клітин РК-15 з НЧ1 в присутності ФТС в жодному з досліджених зразків не було виявлено специфічної флуоресценції зв'язаних НЧ1. Це свідчило про те, що додавання ФТС до інкубаційного середовища перешкоджає взаємодії клітин лінії РК-15 з НЧ1.

Наступним етапом нашої роботи було дослідження впливу температури інкубації клітин РК-15 на накопичення НЧ1 в розчинах без сироватки. На рис.2 представлені флуоресцентні фотографії клітин після інкубації з НЧ1 при температурах 22 та 0°С без струшування та при постійному струшуванні. Встановлено, що після 60 хв інкубації з НЧ1 в концентрації 100 мкг/мл при 22°С НЧ1 зв'язуються з клітинами незалежно від струшування (рис. 2 а, б), а при 0°С – тільки при постійному струшуванні (рис. 2, в, г).

При використанні НЧ різного розміру фактор перемішування інкубаційного середовища теж відіграє значну роль. Нами було в порівняльному

аспекті використані НЧ1 та НЧ2 при постійному струшуванні та без нього. Встановлено, що струшування в процесі інкубації сприяло збільшенню кількості зв'язаних НЧ1, що виявлялося більш яскравою флуоресценцією об'єктів (рис. 3, а, в). При інкубації з більш крупними веретеноподібними НЧ2 без струшування мічення клітин не спостерігалось (рис. 1, б), тоді як струшування сприяло цьому процесу (рис. 1, г).

Обговорення результатів дослідження. При використанні наночастинок у сучасних біологічних дослідженнях завжди постає питання про їхню токсичність для живих клітин. Шкідлива дія наночастинок, як і накопичування їх у клітинах, залежить від хімічного складу, форми, розміру та типу клітин, що взаємодіють з наночастинами. У проведених нами експериментах виявилось, що сферичні наночастинки $GdYVO_4: Eu^{3+}$ розміром 1-2 нм мають токсичну дію на клітини лінії РК-15 в концентраціях 75 та 100 мкг/мл. При цьому додавання ФТС в концентрації 10% запобігає токсичній дії підвищених концентрацій наночастинок, однак одночасно в цих умовах зникає флуоресценція наночастинок, які взаємодіють з клітинами. Це можливо є наслідком того, що ФТС перешкоджає взаємодії наночастинок з мембранами клітин.

Отримані дані узгоджується з даними інших авторів про те, що при додаванні НЧ в розчини з ФТС, вони утворюють комплекси з білками сироватки,

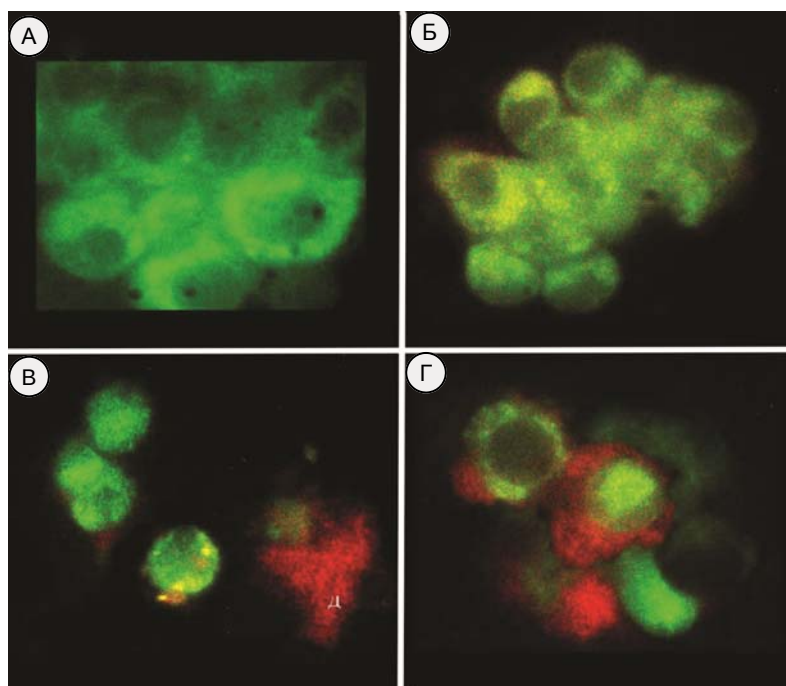


Рис. 1. Флуоресцентні зображення клітин РК-15 після 60 хв інкубації з НЧ1 у концентраціях 25 (а), 50 (б), 75 (в) і 100 (г) мкг/мл при 22°С при постійному струшуванні. Інкубація в розчині без ФТС. Червоно-помаранчева флуоресценція – НЧ на поверхні клітин, зелена флуоресценція - аутологічна флуоресценція клітин. 3б. х 1000

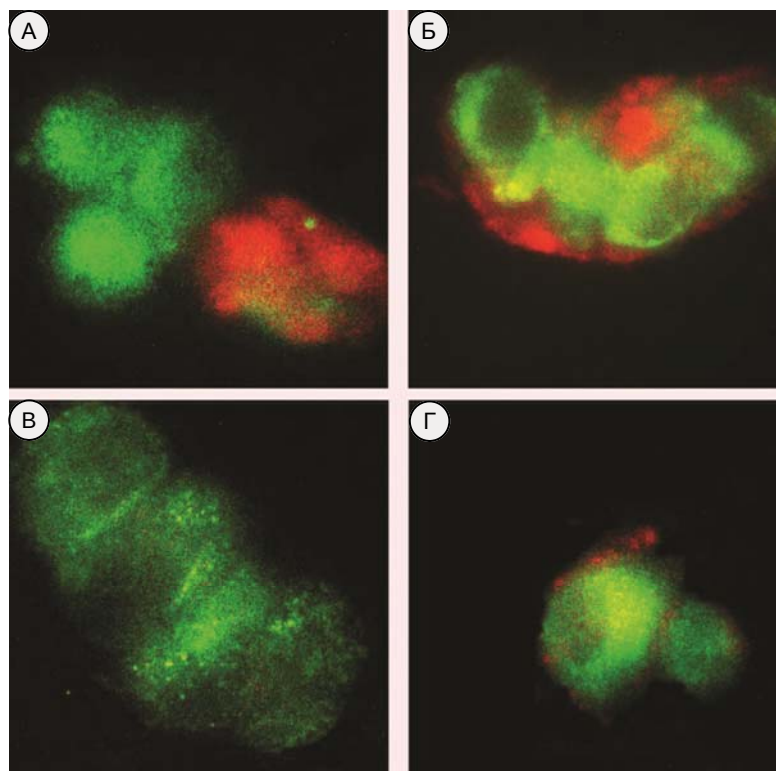


Рис. 2. Флуоресцентні зображення клітин РК-15 після 60 хв інкубації з НЧ1 в концентрації 100 мкг/мл при 22°C (а, б) і 0°C (в, г) без струшування (а, в) або при постійному струшуванні (б, г). Червоно-помаранчева флуоресценція – НЧ на поверхні клітин, зелена флуоресценція - аутологічна флуоресценція клітин. 36. x 1000

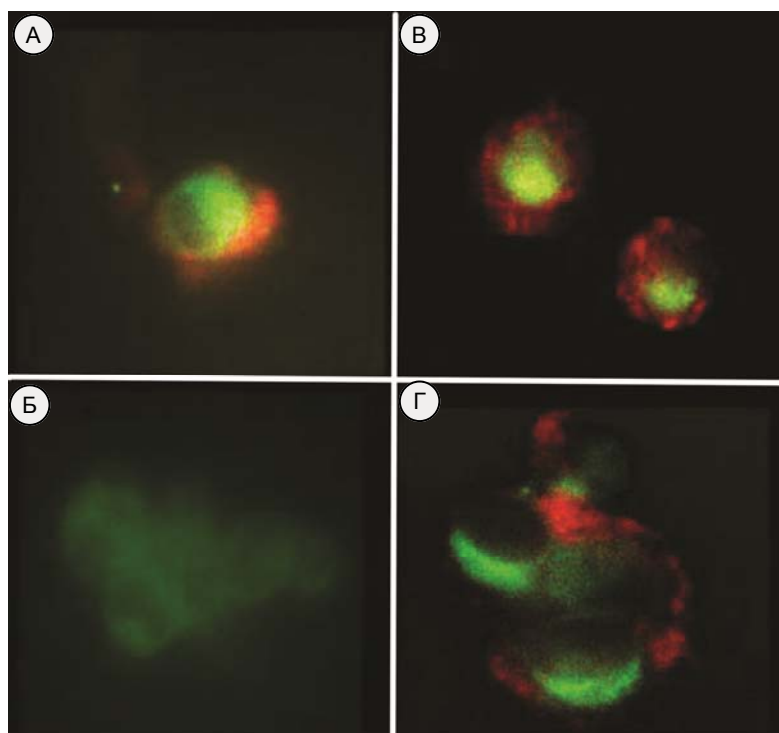


Рис. 3. Флуоресцентні зображення клітин РК-15 після 60 хв інкубації з НЧ 1 (а, в) і НЧ 2 (б, г) в концентрації (100 мкг/мл) при 22°C без (а, б) та при постійному струшуванні (в, г). Червоно-помаранчева флуоресценція – НЧ на поверхні клітин, зелена флуоресценція - аутологічна флуоресценція клітин. 36. x 1000

формує «корону» – динамічне утворення, розмір якого залежить від часу інкубації і складу розчину [3, 15, 18]. При цьому подальша здатність до інтерналізації комплексів білок-НЧ в клітині також різна для різних середовищ культивування і типів клітин. Так, для клітин лінії Hela було показано, що комплекси білок-НЧ, утворені в живильному середовищі RPMI, більш активно інтерналізуються в клітині, в порівнянні з середовищем DMEM [18]. Макрофаги лінії RAW 264.7 повністю втрачали здатність до фагоцитозу НЧ в комплексі з «короною» протеїнів, збагаченої імуноглобулінами, факторами комплекменту і коагуляційними білками [3].

Як було з'ясовано раніше, проникнення НЧ в клітині може здійснюватися різними шляхами: за допомогою ендоцитозу, пасивної дифузії, по мембрано-транспортним каналам, крізь самоорганізовані нанорозмірні пори в мембрані [5, 8, 22]. Очевидно, що в наших експериментальних умовах при температурі інкубації 0°C взаємодія НЧ з клітинами може йти тільки енергонезалежними шляхами, на-

приклад, пасивною дифузією, швидкість якої залежить від температури. Тому за умов інкубації за зниженої температури постійне перемішування клітин збільшує вірогідність їхньої взаємодії з НЧ та сприяє міцненню клітин.

Висновки. За температури 22°C для взаємодії клітин лінії PK-15 з НЧ 60 хв є достатнім часом інкубації, при цьому постійне струшування не має значення. При використанні часу інкубації 60 хв при температурі 0°C струшування є необхідним для полегшення контакту клітин з НЧ. Використання інкубаційних розчинів, що містять 10% ФТС, є недоцільним, оскільки в даних умовах не спостерігається флуоресценції НЧ, що зв'язалися з клітинами.

Перспективи подальших досліджень. Перспектива проведених досліджень полягає у більш детальному вивченні взаємодії НЧ з мембраною клітин, збагачених епітопом Gal- α -1,3-Gal. Особливо актуальним є вивчення можливості його деактивації або маскування за допомогою зв'язування з наночастинками.

Подяка

Щиро дякуємо члену-кореспонденту НАН України, доктору фіз.-мат. наук, професору Малюкіну Ю. В., доктору фіз.-мат. наук Єфімовій С. Л. та співробітникам відділу нанокристалічних матеріалів Інституту сцинтиляційних матеріалів НАН України за надані наночастинки.

References

1. Averchenko KA, Kavok NS, Klochkov VK, Sedyh OO, Yefimova SL, Malyukin YV. Effect of inorganic nanoparticles and organic complexes on their basis on free-radical processes in some model systems. *Biopolymers and cell*. 2015; 31(2): 138-45. doi: 10.7124/bc.0008D9
2. Canton I, Battaglia G. Endocytosis at the nanoscale. *Chem Soc Rev*. 2012; 41(7): 2718-39. PMID: 22389111. doi: 10.1039/c2cs15309b
3. Caracciolo G. Liposome-protein corona in a physiological environment: challenges and opportunities for targeted delivery of nanomedicines. *Nanomedicine*. 2015; 11(3): 543-57. PMID: 25555353. doi: 10.1016/j.nano.2014.11.003
4. Cho K, Wang X, Nie S, Chen ZG, Shin DM. Therapeutic nanoparticles for drug delivery in cancer. *Clin Cancer Res*. 2008; 14(5): 1310-6. PMID: 18316549. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-07-1441
5. Ding HM, Ma YQ. Theoretical and computational investigations of nanoparticle-biomembrane interactions in cellular delivery. *Small*. 2015; 11(9-10): 1055-71. PMID: 25387905. doi: 10.1002/sml.201401943
6. Galili U. Acceleration of wound healing by α -gal nanoparticles interacting with the natural anti-Gal antibody. *J Immunol Res*. 2015; 2015: 589-648. PMID: 25922849. PMID: PMC4397477. doi: 10.1155/2015/589648
7. Goltsev AN, Babenko NN, Gayevskaya YA, Bondarovich NA, Ostankov MV, Chelombitko OV, et al. The ability of nanoparticles based on orthovanadates to identify in vitro and inactivate in vivo stem cancer cells. *Nanosystems, nanomaterials, nanotechnologies*. 2013; 11(4): 729-39. [Russian] PACS: 87.15.-v, 87.19.xj, 87.64.-t, 87.80.-y, 87.85.Rs
8. Gurtovenko AA, Anwar J, Vattulainen I. Defect-mediated trafficking across cell membranes: insights from in silico modeling. *Chem Rev*. 2010; 110(10): 6077-103. PMID: 20690701. doi: 10.1021/cr1000783
9. Hahn MA, Singh AK, Sharma P, Brown SC, Moudgil BM. Nanoparticles as contrast agents for in-vivo bioimaging: current status and future perspectives. *Anal Bioanal Chem*. 2011; 399(1): 3-27. PMID: 20924568. doi: 10.1007/s00216-010-4207-5
10. Haniu H, Saito N, Matsuda Y, Tsukahara T, Usui Y, Maruyama K, et al. Culture medium type affects endocytosis of multi-walled carbon nanotubes in BEAS-2B cells and subsequent biological response. *Toxicology in vitro*. 2013; 27(6): 1679-85. PMID: 23648666. doi: 10.1016/j.tiv.2013.04.012
11. Hilger I. In vivo applications of magnetic nanoparticle hyperthermia. *Int J Hyperthermia*. 2013; 29(8): 828-34. PMID: 24219800. doi: 10.3109/02656736.2013.832815
12. Hu X, Han H, Hua L, Sheng Z. Electrogenated chemiluminescence of blue emitting ZnSe quantum dots and its biosensing for hydrogen peroxide. *Biosens Bioelectron*. 2010; 25(7):1843-6. PMID: 20060705. doi: 10.1016/j.bios.2009.12.021
13. Huang S, Cheng Z, Ma P, Kang X, Dai Y, Lin J. Luminescent GdVO₄:Eu³⁺ functionalized mesoporous silica nanoparticles for magnetic resonance imaging and drug delivery. *Dalton Trans*. 2013; 42(18): 6523-30. doi: 10.1039/c3dt33114h

14. Jiang S, Gnanasammandhan MK, Zhang Y. Optical imaging-guided cancer therapy with fluorescent nanoparticles. *J R Soc Interface*. 2010; 7(42): 3-18. PMID: 19759055. PMCID: PMC2839386. doi: 10.1098/rsif.2009.0243
15. Kavok N, Grygorova G, Klochkov V, Yefimova S. The role of serum proteins in the stabilization of colloidal $\text{LnVO}_4\cdot\text{Eu}^{3+}$ ($\text{Ln} = \text{La}, \text{Gd}, \text{Y}$) and CeO_2 nanoparticles. *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*. 2017; 529: 594-9. doi: doi.org/10.1016/j.colsurfa.2017.06.052
16. Klochkov V, Kavok N, Grygorova G, Sedyh O, Malyukin Y. Size and shape influence of luminescent orthovanadate nanoparticles on their accumulation in nuclear compartments of rat hepatocytes. *Mater Sci Eng C Mater Biol*. 2013; 33 (5): 2708-12. doi: 10.1016/j.msec.2013.02.046
17. Liang Y, Noh HM, Park SH, Choi BC, Jeong JH. Colloidal $\text{GdVO}_4\cdot\text{Eu}^{3+}$ SiO_2 nanocrystals for highly selective and sensitive detection of Cu^{2+} ions. *Applied Surface Science*. 2018; 433: 381-7. doi: 10.1016/j.apsusc.2017.10.058
18. Maiorano G, Sabella S, Sorce B, Brunetti V, Malvindi MA, Cingolani R, Pompa PP. Effects of cell culture media on the dynamic formation of protein-nanoparticle complexes and influence on the cellular response. *ACS Nano*. 2010; 4 (12): 7481-91. doi: 10.1021/nn101557e
19. Neethling FA, Koren E, YeY, Richards SV, Kujundzic M, Oriol R, Cooper DK. Protection of pig kidney (PK15) cells from the cytotoxic effect of anti-pig antibodies by alpha-galactosyl oligosaccharides. *Transplantation*. 1994; 57 (6): 959-63. PMID: 8154046. doi: 10.1097/00007890-199403270-00032
20. Oh N, Park JH. Endocytosis and exocytosis of nanoparticles in mammalian cells. *Int J Nanomedicine*. 2014; 9(1): 51-63. PMID: 24872703. PMCID: PMC4024976. doi: 10.2147/IJN.S26592
21. Panyam J, Labhasetwar V. Dynamics of endocytosis and exocytosis of poly(D,L-lactide-co-glycolide) nanoparticles in vascular smooth muscle cells. *Pharm Res*. 2003; 20(2): 212-20. PMID: 12636159. doi: 10.1023/A:1022219003551
22. Pogodin SS, Werner M, Sommer JU, Baulin VA. Nanoparticle-induced permeability of lipid membranes. *ACS Nano*. 2012; 6(12): 10555-61. doi: 10.1021/nn3028858
23. Stephan MT, Moon JJ, Um SH, Bershteyn A, Irvine DJ. Therapeutic cell engineering with surface-conjugated synthetic nanoparticles. *Nat Med*. 2010; 16(9): 1035-41. PMID: 20711198. PMCID: PMC2935928. doi: 10.1038/nm.2198
24. Strobel C, Förster M, Hilger I. Biocompatibility of cerium dioxide and silicon dioxide nanoparticles with endothelial cells. *Beilstein J Nanotechnol*. 2014; 5: 1795-807. PMID: 25383291. PMCID: PMC4222402. doi: 10.3762/bjnano.5.190
25. Szczeszak A, Grzyb T, Sniadecki Z, Andrzejewska N, Lis S, Matczak M, et al. Structural, spectroscopic, and magnetic properties of Eu^{3+} -doped GdVO_4 nanocrystals synthesized by a hydrothermal method. *Inorg Chem*. 2014; 53(23): 12243-52. doi: 10.1021/ic500354t
26. Tkacheva TN, Yefimova SL, Klochkov VK, Sorokin AV, Malyukin Yu. V Dynamics of dye release from nanocarriers of different types in model cell membranes and living cells. *Biopolym Cell*. 2014; 30(4): 314-320. doi: http://dx.doi.org/10.7124/bc.0008A7
27. Treuel L, Jiang XE, Nienhaus GU. New views on cellular uptake and trafficking of manufactured nanoparticles. *J R Soc Interface*. 2013 Feb; 10 (82): 20120939. PMID: 23427093. PMCID: PMC3627074. doi: 10.1098/rsif.2012.0939
28. Wang Y, Cui H, Li K, Sun C, Du W, Cui J, et al. A magnetic nanoparticle-based multiple-gene delivery system for transfection of porcine kidney cells. *PLoS One*. 2014; 9(7): e102886. PMID: 25048709. PMCID: PMC4105564. DOI: 10.1371/journal.pone.0102886
29. Wigglesworth KM, Racki WJ, Mishra R, Szomolanyi-Tsuda E, Greiner DL, Galili U. Rapid Recruitment and Activation of Macrophages by Anti-Gal/ α -Gal Liposome Interaction Accelerates Wound Healing. *J Immunol*. 2011; 186(7): 4422-32. PMID: 21357545. PMCID: PMC4091898. doi: 10.4049/jimmunol.1002324
30. Yefimova SL, Tkacheva TN, Kavok NS, Klochkov VK, Sorokin AV. In vitro study of NCs/dyes complexes accumulation and dyes release kinetics in rat hepatocytes. *Functional Materials*. 2015; 22(2): 199-206. doi: http://dx.doi.org/10.15407/fm22.02.199

УДК 546/662-022.513.2:57.085.23:577.336:577.112.824

МЕЧЕНИЕ КЛЕТОК ЛИНИИ РК-15 НАНОЧАСТИЦАМИ НА ОСНОВЕ ОРТОВАНАДАТА ГАДОЛИНИЯ: ВЛИЯНИЕ ВРЕМЕНИ И УСЛОВИЙ ИНКУБАЦИИ **Богуславский К. И., Алабедалькари Н. М.**

Резюме. В настоящее время наночастицы широко используются в медицине и биологии. В частности, показано, что накопление наночастиц в клетках зависит от многих факторов: химического состава, формы, размера, а также от состава раствора инкубации и типа клеток, взаимодействующих с наночастицами. В связи с этим была изучена линия клеток РК-15, поскольку она конститутивно экспрессирует ксеноантиген Gal- α -1,3-Gal (α -Gal-эпитоп) на клеточной мембране. Этот эпитоп активирует реакцию гиперострого отторжения в условиях трансплантации, поэтому вопрос о его элиминации является принципиально важным при использовании биоимплантантов, клапанных протезов, биоскаффолдов из тканей животных.

Цель исследования – выяснение основных параметров мечения наночастицами на основе ортованадата гадолия европия $\text{GdYVO}_4\cdot\text{Eu}^{3+}$ и $\text{GdVO}_4\cdot\text{Eu}^{3+}$ (времени инкубации, температуры и состава раствора, необходимости встряхивания) клеток линии РК-15.

С помощью методов клеточного культивирования и флуоресцентной микроскопии в работе было исследовано мечение клеток линии РК-15 наночастицами в условиях вариации следующих параметров: концентрации наночастиц, времени инкубации, температуры инкубации, введения в состав раствора 10% фетальной телячьей сыворотки, встряхивания. В эксперименте были использованы наночастицы на основе ортованадата гадолиния европия разные по размеру и форме: сферические $\text{GdYVO}_4: \text{Eu}^{3+}$ (1-2 нм) и веретенообразные $\text{GdVO}_4: \text{Eu}^{3+}$ (25×8 нм). Установлено, что инкубация клеток с наночастицами в течение 60 минут при 22°C является достаточной для связывания наночастиц различной формы и размера с клетками РК-15. В условиях инкубации при 0°C встряхивание было необходимо для облегчения контакта клеток с наночастицами. Использование инкубационных растворов, содержащих фетальную телячью сыворотку, оказалось нецелесообразным, поскольку в этих условиях не наблюдается флуоресценции наночастиц. Это возможно является следствием того, что фетальная телячья сыворотка препятствует взаимодействию наночастиц с мембранами клеток.

Ключевые слова: наночастицы, ортованадат гадолиния, клетки линии РК-15, культивирование, флуоресценция.

UDC 546/662-022.513.2:57.085.23:577.336:577.112.824

Labeling Of Pk-15 Cell Line with Nanoparticles of Gadolinium Orthovanadate: Influence of time and Incubation Conditions

Bohuslavskiy K., Alabedalkarim N.

Abstract. Currently, nanoparticles are widely used in medicine and biology. In particular, it was shown that the accumulation of nanoparticles in cells depended on many factors: chemical composition, shape, size as well as composition of the incubation solution and the type of cells interacting with nanoparticles. Based on this, the PK-15 cell line was studied due to constitutively expressing Gal- α -1,3-Gal xenoantigen (α -Gal-epitope) on the cell membrane. This epitope activates the reaction of hyperacute rejection at transplantation; therefore the question of its elimination is crucial when using bioimplants, valve prostheses, bioscaffolds, which originate from animal tissues. Elimination of this epitope or reduction of its expression on the cell surface may prolong graft survival. Thus, the study of the possibility of using nanoparticles to modify the surface of Gal- α -1,3-Gal-bearing cells is relevant.

The purpose of the study was to determine the main parameters of PK-15 cell labeling with nanoparticles based on gadolinium europium orthovanadate $\text{GdYVO}_4: \text{Eu}^{3+}$ and $\text{GdVO}_4: \text{Eu}^{3+}$ (incubation time, temperature and composition of the solution, need for shaking).

Material and methods. Using cell culture techniques and fluorescence microscopy, the labeling of the PK-15 cell line with nanoparticles was studied under various conditions: nanoparticle concentration, incubation time, incubation temperature, introduction of 10% fetal calf serum to the incubation solution, shaking. Different in size and shape nanoparticles based on orthovanadate gadolinium europium were used in the experiment: spherical $\text{GdYVO}_4: \text{Eu}^{3+}$ (1-2 nm) and spindle-shaped $\text{GdVO}_4: \text{Eu}^{3+}$ (25×8 nm).

Results and discussion. The study results showed that incubation of cells with nanoparticles for 60 minutes at 22°C was sufficient for binding nanoparticles of various shapes and sizes with PK-15 cells. At 0°C incubation conditions, shaking was necessary to facilitate the contact of cells with nanoparticles. The use of incubation solutions containing fetal calf serum turned out to be inexpedient, since under these conditions no nanoparticle fluorescence was observed. This may be due to the fact that fetal calf serum prevents the interaction of nanoparticles with cell membranes. The prospect of the research is a more detailed study of the interaction of nanoparticles with the membrane of cells enriched with the Gal- α -1,3-Gal epitope. Particularly relevant is the study of the possibility of its deactivation or masking by binding to nanoparticles.

Conclusions. At a temperature of 22 °C for interaction of cells of the line PK-15 from the LF 60 minutes is sufficient time for incubation, while constant shaking is irrelevant. When using the incubation time of 60 minutes at 0 °C, shaking is necessary to facilitate the contact of cells from the LF. The use of incubation solutions containing 10% fetal calf serum is not feasible, since under these conditions there is no fluorescence of the LF that binds to the cells.

Keywords: nanoparticles, gadolinium orthovanadate, PK-15 cell line, cultivation, fluorescence.

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

Стаття надійшла 06.03.2019 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs04.04.237

УДК 616.692:612.014.482:615.256.4:616-08

Бречка Н. М.

АНДРОГЕННИЙ СТАТУС САМЦІВ ЩУРІВ ПІСЛЯ ЗАСТОСУВАННЯ ПРЕПАРАТІВ ПРИРОДНОГО ПОХОДЖЕННЯ В УМОВАХ КРІОТРАВМИ ПЕРЕДМІХУРОВОЇ ЗАЛОЗИ

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

natalia-ipep@i.ua

Для поліпшення репродуктивного здоров'я чоловіків проводиться пошук природних засобів корекції порушень функції статеві системи та дослідження сполук з новими механізмами простатопротекторної дії, зокрема Хондрітину сульфату, Трибестану та водно-сольового екстракту плаценти. Метою дослідження було оцінити андрогенний статус самців щурів за умов експериментального простатиту та корекції препаратами природного походження. Популярність простатопротекторів природного походження обумовлена їх достатньою ефективністю при мінімальному ризику розвитку побічних реакцій, високою довірою пацієнтів, доброю переносимістю, сприятливим фармакоекономічним профілем. Експериментальний простатит викликали місцевим зрошенням передньої поверхні центральної частини передміхурової залози (перешийок та вентральні частини) протягом 5 секунд іплікатором для видалення бородавок «Вартнер». Кріотравма характеризується уповільненням обмінних процесів, зниженням бар'єрної, секреторної, інкреторної та моторної функцій передміхурової залози тварин. Кріотравма викликала суттєве зниження андрогенної насиченості організму тварин, а саме зменшення маси передміхурової залози та сім'яних пухирців, підвищення простатоспецифічного ферменту та зниження рівня тестостерону в сироватці крові, а також зниження вмісту фруктози в сім'яних пухирцях. Препарати вводили за три доби до моделювання кріотравматичного простатиту та протягом 11-и діб після кріотравми. Визначали показники андрогенного статусу тварин. в результаті проведених досліджень визначили, що препарати Хондрітину сульфат, «Біоглобін-У», Трибестан, Хондрітину сульфат + Трибестан мають певні простатопротекторні властивості за умов кріотравматичного простатиту. Відбувалося підвищення рівня тестостерону в периферійній крові та вмісту фруктози в сім'яних пухирцях, а також активності простатичної кислоти фосфатази. Отже, відбувалася нормалізація цих значень до рівня інтакт-

ного контролю, і за ефективністю дії досліджувані препарати майже не поступаються препарату порівняння Простаплант форте.

Ключові слова: небактерійний простатит, кріотравма передміхурової залози, андрогенний статус, тестостерон, фруктоза, кисла фосфатаза, хондрітину сульфат, «Біоглобін-У», Трибестан, Простаплант форте, щури самці.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Роботу виконано у рамках теми «Механізми розвитку, діагностика та терапія безпліддя у осіб з дисфункцією статевих залоз та коморбідною патологією», № держ. реєстрації 0116U007259.

Вступ. На сьогодні відомо, що хронічний простатит (ХП), доброякісна гіперплазія передміхурової залози (ДГПЗ), еректильна дисфункція можуть бути вагомими чинниками, які призводять до безпліддя. За даними статистики, захворюваність на ХП коливається від 50 до 70% в різних країнах світу [9-10].

Однак, незважаючи на застосування різних лікарських засобів, ефективність терапії порушень репродуктивної системи складає близько 60% [9]. Серед лікарських засобів для лікування цих захворювань складають препарати природного походження. За даними різних авторів 35% хворих на ХП і 25% - з ДГПЗ отримують фіто-, органопрепарати, вітаміни. Популярність простатопротекторів природного походження обумовлена їх достатньою ефективністю при мінімальному ризику розвитку побічних реакцій, високою довірою пацієнтів, доброю переносимістю, сприятливим фармакоекономічним профілем [1, 2, 13]. Отже, для поліпшення репродуктивного здоров'я чоловіків проводиться пошук засобів корекції порушень функції статеві системи та дослідження сполук з новими механізмами простатопротекторної дії, зокрема хондрітину сульфату та водно-сольового екстракту плаценти.

Мета дослідження – оцінити андрогенний статус самців щурів за умов експериментального

простатиту та корекції препаратами природного походження.

Матеріал та методи дослідження. Вивчення простатопротекторної активності препаратів проводили на білих нелінійних самцях щурів масою 300-330 г на моделі експериментального простатиту, викликаного місцевим зрошенням передньої поверхні центральної частини ПЗ (перешийок та вентральні частини) протягом 5 секунд іплікатором для видалення бородавок «Вартнер» [15].

Вартнер® (Фармаспрей, Нідерланди) – аерозоль з сумішшю диметилового ефіру і пропану, який при нанесенні на поверхню шкіри, слизових оболонок та інших тканин викликає різке охолодження останніх та розвиток кріотравматичного запалення. Кріотравматичний вплив на ПЗ проявлявся прямим кріоураженням її тканини, ймовірним порушенням гемодинаміки та запаленням залозистої тканини, що відповідає деяким патогенетичним аспектам розвитку простатиту у чоловіків [15].

Для оцінки простатопротекторної дії були застосовані препарати Хондроїтин сульфат, Хондроїтин сульфат у поєднанні з Трибестаном, препарат Трибестан (виробництва компанії «Sopharma», Болгарія) та препарат «Біоглобін-У» (протеїнізований водно-сольовий екстракт із плаценти людини, до складу якого входять – поліпептиди 3,5-7 %, амінокислоти 50-60 %, аміноцукри 4-5 %, гексуронові кислоти 8-9 %, виробництва компанії ЗАТ «Біолік», м. Харків. Препаратом порівняння обрано Простаплант форте (виробництва компанії «Schwabe», Німеччина).

Тварини були розподілені на такі групи: 1 гр. – інтактний контроль; 2 гр. – хібнооперовані тварини (яким проводився лише надріз черевної порожнини в області розташування вентральної частини ПЗ); 2 гр. – контрольна патологія (місцеве зрошення передньої поверхні центральної частини ПЗ (перешийок та вентральні частини) протягом 5 секунд іплікатором для видалення бородавок «Вартнер», яке здійснювали через надріз черевної порожнини в області розташування вентральної частини ПЗ); 4 гр. – контрольна патологія + введення препарату Простаплант форте у дозі 35 мг/кг; 5 гр. – контрольна патологія + введення субстанції Хондроїтина сульфату у дозі 60 мг/кг; 6 гр. – контрольна патологія + введення препарату Трибестан у дозі 60 мг/кг; 7 гр. – контрольна патологія + введення Хондроїтину сульфат у поєднанні з Трибестаном у вищезначених дозах та 8 гр. – контрольна патологія + введення препарату «Біоглобін-У» у дозі 200 мкл/кг. Препарати вводили за три доби до моделювання кріотравматичного простатиту та протягом 11-и діб після кріотравми. З урахуванням патогенезу і клінічних проявів захворювання та

лабораторних показників у людини, які є діагностично значимі при хронічному простатиті, нами були відібрані параметри оцінки загального стану тварин з ураженням ПЗ та розроблені критерії оцінки ефективності препаратів, що вивчаються. У кожній групі кількість тварин складала по 8 самців-щурів. Після закінчення дослідження щурів виводили експерименту шляхом швидкої декапітації під легким ефірним наркозом на 12 добу експерименту [8, 11].

У всіх тварин виділяли та зважували вентральну передміхурову залозу (ВПЗ) та сім'яні пухирці (СП).

У СП визначали вміст фруктози методом Бокуняєвої [4]. Активність кислої фосфатази (простатичної – з реагентом «Тартрат») в сироватці крові визначали кінетичним методом (з нафтилфосфатом) за допомогою стандартного комерційного набору DAC-SpectroMed s.r.l. (Молдова). Рівень чоловічого статевого гормону тестостерону (Тс) визначали в сироватці крові імуноферментним методом за допомогою стандартного комерційного імуноферментного набору «Стероид ИФА – тестостерон» фірми «Алкор Био» (Росія).

Об'єктом дослідження стало також визначення рівня андрогенної насиченості організму щурів всіх груп експерименту за типом кристалізації секрету передміхурової залози на її відбитках (феномен «листя папороті») [14]. Мікрофотографування зображень отримували цифровим фотоапаратом Nikon Col Pix 4500. Фотознімки обробляли на комп'ютері Pentium 4GHz за допомогою програми Nikon View 5.

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).

Статистичну обробку даних проводили за допомогою пакету програм «Statistica, 6.0». Перевірка на нормальність розподілу кількісних даних проводили з використанням критерію Шапіро-Уїлка. Якщо отримані дані відповідали нормальному розподіленню, застосовували дисперсійний аналіз ANOVA, а міжгрупові порівняння показників проводили за допомогою критерію Н'юмена-Кейлса. У разі відсутності відповідності отриманих даних нормальному розподілу загальні міжгрупові відмінності оцінювали за допомогою критерію Крускала-Уоліса. Парні міжгрупові порівняння показників проводили за U-критерієм Манна-Уїтні. Критичне значення рівня значущості приймали рівним або

меншим 0,05. Кількісні показники у таблицях наведені як середнє арифметичне та його стандартна помилка.

Результати дослідження та їх обговорення.

Слід відмітити, що кріотравма ПЗ характеризується уповільненням обмінних процесів, зниженням бар'єрної, секреторної, інкреторної та моторної функцій ПЗ. Спостерігається розвиток мікроциркуляторної ішемії, що виступає фактором порушень окисно-вально-відновних процесів в ПЗ та тригером пригнічення секреторної активності ПЗ, внаслідок чого нівелюються бактерицидні властивості секрету. Також, зниження функціональної здатності епітелію ацинусів ПЗ призводить до порушення її інкреторних властивостей, переважно гонадопростатичних зв'язків, та обумовлює розвиток репродуктивних порушень у особин чоловічої статі [2, 5, 15, 12].

Отримані результати вивчення простатопротекторної дії препаратів на кріотравматичний простатит у щурів корелювали з даними, характерними для клінічної картини ХП [5, 15].

У фазу альтерації запального процесу спостерігалися структурно-функціональні порушення ПЗ та зниження чутливості ПЗ до андрогенів.

У тварин групи контрольної патології на 12-й день експерименту маса ПЗ та СП зменшилися майже на 25 % та 30 % відповідно (табл. 1) по від-

ношенню до інтактного контролю, що може вказувати на порушення функціонального стану ПЗ, що супроводжується зменшенням захисних властивостей її секрету, це може призводити до зниження трофіки ПЗ.

Під впливом усіх досліджуваних препаратів було відзначено збільшення маса ПЗ та СП до значень інтактних тварин, що свідчить про відновлення структурно-функціонального стану органів та андрогенної чутливості, гонадопростатичних зв'язків, порушених внаслідок патологічного процесу.

Процеси запалення, які супроводжуються де-струкцією епітелію простатичних залоз, призводять до зміни рівня кислої фосфатази (КФ) в сироватці крові. КФ є простатоспецифічним ферментом, завдяки якому можна оцінити ефективність застосування простатопротекторів. Доказом порушення функціонування ПЗ під впливом флогогенного агенту було вірогідне підвищення активності КФ в сироватці крові у двічі (табл. 2). Це може бути обумовлено підвищенням проникності мембран ацинусів ПЗ, а отже й одним із факторів підвищення активності цього ферменту в крові.

Зменшення вмісту КФ у сироватці крові в 2,1 разу під дією Хондроїтину сульфату, «Біоглобіну-У», Трибестану та сумісного застосування Хондроїтину сульфату + Трибестану у вищезначених

Таблиця 1 – Показники маси андрогензалежних органів під впливом досліджуваних препаратів на моделі кріотравми у щурів, $\bar{X} \pm S_x$

Група тварин, n=8	Маса передміхурової залози, мг	Маса сім'яних пухирців, мг
Інтактний контроль	1007,50 $\pm$ 81,52	1253,75 $\pm$ 69,15
Контрольна патологія	776,25 $\pm$ 47,17*/***	856,25 $\pm$ 72,23*/***
Хібнооперовані тварини	1056,25 $\pm$ 88,36**	1068,75 $\pm$ 82,34**
Простаплант форте, 35 мг/кг	1100,00 $\pm$ 87, 21**	1125,00 $\pm$ 88,14**
Хондроїтин сульфат, 60 мг/кг	1043,75 $\pm$ 59,34**	1093,75 $\pm$ 71,61**
Трибестан, 60 мг/кг	1143,75 $\pm$ 92,31**	1131,25 $\pm$ 77,89**
Хондроїтин сульфат +Трибестан, 60 мг/кг	1080,62 $\pm$ 63,53**	1150,00 $\pm$ 86,09**
«Біоглобін – У» 200 мкл/кг	1156,25 $\pm$ 75,26**	1138,12 $\pm$ 67,33**

Примітки: * – відхилення показника вірогідні відносно тварин групи інтактного контролю, $p \leq 0,05$; ** – відхилення показника вірогідні відносно тварин групи контрольної патології, $p \leq 0,05$; *** – відхилення показника вірогідні відносно тварин групи хібнооперованого контролю, $p \leq 0,05$.

Таблиця 2 – Показники рівня тестостерону, фруктози, кислої фосфатази на моделі кріотравми передміхурової залози у щурів, $\bar{X} \pm S_x$

Група тварин, n=8	Рівень Тс, нмоль/л	Рівень фруктози, ммоль/л	КФ, Од/л
Інтактний контроль	23,36 $\pm$ $\pm$ 2,84	3,60 $\pm$ $\pm$ 0,26	19,30 $\pm$ $\pm$ 0,94
Контрольна патологія	13,14 $\pm$ $\pm$ 1,56*	1,58 $\pm$ $\pm$ 0,30 */***	38,58 $\pm$ $\pm$ 3,36*/***
Хібнооперовані тварини	22,57 $\pm$ $\pm$ 3,24**	3,32 $\pm$ $\pm$ 0,37 **	22,14 $\pm$ $\pm$ 1,70**
Простаплант форте, 35 мг/кг	21,48 $\pm$ $\pm$ 1,51**	3,08 $\pm$ $\pm$ 0,30**	20,96 $\pm$ $\pm$ 1,67**
Хондроїтин сульфат, 60 мг/кг	22,15 $\pm$ $\pm$ 2,17**	3,34 $\pm$ $\pm$ 0,34**	19,70 $\pm$ $\pm$ 1,46**
Трибестан, 60 мг/кг	20,55 $\pm$ $\pm$ 1,49**	2,98 $\pm$ $\pm$ 0,34**	23,48 $\pm$ $\pm$ 1,17**
Хондроїтин сульфат + Трибестан, 60 мг/кг	22,05 $\pm$ $\pm$ 2,19**	3,02 $\pm$ $\pm$ 0,22**	21,10 $\pm$ $\pm$ 2,04**
«Біоглобін – У» 200 мкл/кг	19,97 $\pm$ $\pm$ 1,60**	2,80 $\pm$ $\pm$ 0,21**	22,40 $\pm$ $\pm$ 1,63**

Примітки: * – відхилення показника вірогідні відносно тварин групи інтактного контролю, $p \leq 0,05$; ** – відхилення показника вірогідні відносно тварин групи контрольної патології, $p \leq 0,05$; *** – відхилення показника вірогідні відносно тварин групи хібнооперованого контролю, $p \leq 0,05$.

дозах вказує, на процеси відновлення порушеного функціонального стану ПЗ. Слід зазначити, що всі досліджувані препарати не поступалися дії препарату порівняння Простапланту форте та проявляли простатопротекторну активність.

Аналізуючи отримані дані, доцільним було вивчення динаміки змін рівнів фруктози в СП та концентрації Тс у сироватці крові, як специфічних маркерів рівня андрогенізації та фертильності організму на моделі кріотравматичного простатиту у щурів. У групі тварин контрольної патології на 12-ту добу експерименту, на фоні кріотравми, викликаній місцевим зрошенням препаратом «Вартнер», відбувалося вірогідне зниження вмісту фруктози в СП в 3 рази та рівня Тс у периферійній крові – майже в 2 рази по відношенню до показників тварин групи інтактного контролю (табл. 2). Це узгоджується з даними, які вказують на зменшення маси андрогензалежних органів у тварин.

Застосування Хондроїтину сульфату, «Біоглобіну-У», Трибестану та сумісного застосування Хондроїтину сульфату + Трибестану у вищезначених дозах не поступалося за ефективністю дії препарату порівняння Простапланту форте, тобто на здатність впливати на рівень Тс в периферійній крові та вміст фруктози в СП. Отже, відбувалася

нормалізація цих значень до рівня інтактного контролю (табл. 2).

У групі хибнооперованих тварин ніяких змін з боку показників андрогенної насиченості організму щурів не спостерігалось, а отже вони коливалися в межах показників групи інтактних щурів.

Отримані експериментальні дані порівнювали з результатами мікроскопічного вивчення феномена «листя папороті», який дозволяє візуально оцінити рівень андрогенізації організму тварин і стан секретотворюючої функції ПЗ.

Отже, стан андрогенної насиченості організму щурів інтактної групи та групи хибнооперованих тварин відповідав нормі і становив 3,42 та 3,0 бали відповідно (рис. 1).

Кріотравма передміхурової залози суттєво вплинула на рівень андрогенної насиченості організму щурів. Хоча загальний рисунок «листя папороті» здебільшого збережено, втім виразно збільшений кут відходу гілля від основного стебла, кристали потоншені, зменшені у розмірі та чисельності. Оцінка характеру кристалізації по групі становить 2,25 бали (рис. 1).

Дослідження рисунка кристалізації секрету передміхурової залози щурів після введення Простапланту форте, Хондроїтину сульфату, сумісного

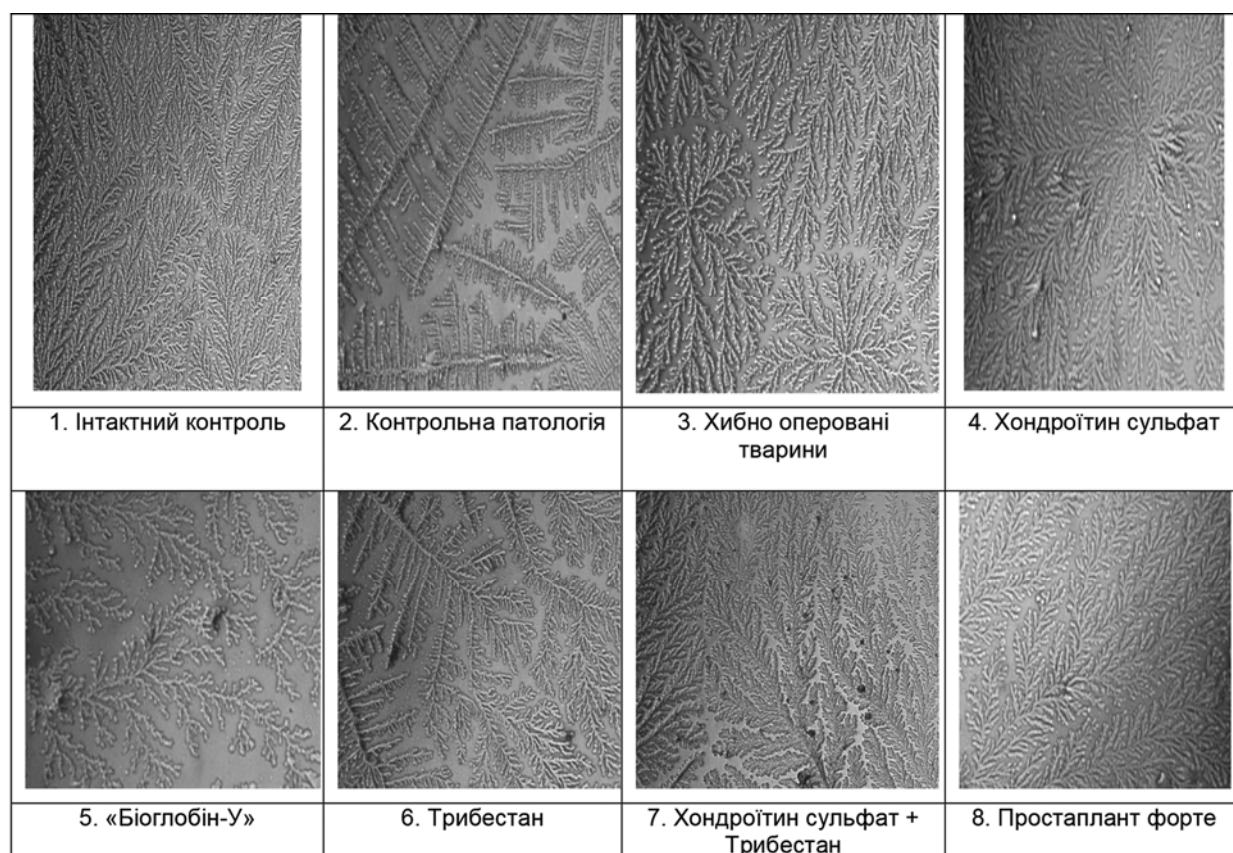


Рис. 1. Кристалограма секрету передміхурової залози щура, якому на фоні кріотравми вводили препарати. Відбиток секрету. x200

застосування Хондроїтину сульфату + Трибестану показало, що він майже відповідав контрольним даним (2,8; 3,0 та 2,9 бали відповідно). Рисунок «листя папороті» не змінено, андрогенна насиченість організму відповідає нормі.

Але слід зауважити, що при дослідженні кристалограми секрету передміхурової залози щура, якому на фоні кріотравми вводили «Біоглобін-У» та Трибестан було відзначено потоншення та зменшення розміру кристалів в деяких місцях, на тлі повного збереження загального рисунку "листя папороті", тому андрогенна насиченість організму дещо зменшена (2,66 та 2,69 бали відповідно).

Наукові публікації останніх років свідчать про важливість урахування гемодинамічних та імунологічних розладів у розвитку запальних процесів у ПЗ як провідних факторів супутніх репродуктивних порушень у чоловіків [2, 13, 15]. Доведено, що в патогенезі хронічного простатиту суттєве значення має порушення мікроциркуляції погіршення дренажу ацинусів [13]. Розлад кровотоку в ПЗ може бути не тільки базою для розвитку ХП, але й провокувати його рецидиви після лікування [2, 13, 15]. Ймовірно, зміни, які викликані кріотравмою, є наслідком порушення і гемодинаміки ПЗ, що є одним із патогенетичних чинників формування ХП, а отже й відіграють роль ініціюючого фактору в уповільненні обмінних процесів і зниженні інкреторної функції ПЗ та прогресуванні захворювання [2, 13, 15].

Мікроциркуляторні розлади, які розвиваються при цьому стані, виступають причиною пригнічення функції епітелію ацинусів ПЗ, що призводять до порушення її інкреторних властивостей, переважно гонадо-простатичних зв'язків, та обумовлюють розвиток порушень репродуктивної системи чоловіків [2, 5, 15, 12]. Перебіг кріотравми характеризувався також зниженням маси ПЗ та СП (на 25 % та 30 % відповідно), рівня Тс (в 2 рази) та вмісту фруктози (в 3 рази) в СП, що відображає порушення функціональних гонадо-простатичних взаємозв'язків та обумовлюють зниження андрогенізації організму та секретотворюючої функції ПЗ (феномен «листя папороті»).

При застосуванні препаратів Хондроїтину сульфату, сумісного застосування Хондроїтину сульфату + Трибестану, Простапланту форте, Трибестану, за умов кріотравматичного ураження передміхурової залози, виявили певну простатопротекторну активність.

Як відомо, Простаплант форте, розроблений німецькими виробниками, має протизапальну дію, зокрема, за рахунок пригнічення синтезу простагландинів, знижує проникність капілярів і закупорку судин, що знімає набряки і застій крові в тканині передміхурової залози, нормалізує уродинаміку.

Даний препарат широко застосовується при лікуванні захворювань простати [7]. За умов експерименту Простаплант форте відновлював функціональний стан ПЗ - ефективно збільшував маси ПЗ та СП, зменшував активність КФ у сироватці крові, нормалізував рівень Тс в периферійній крові та вміст фруктози в СП, що може свідчити про позитивний вплив препарату і на гемодинамічні розлади.

В інструкції до застосування препарату Хондроїтину сульфату вказано, що для цього препарату властива власна помірна протизапальна, антирадикальна дія, тому він був досліджений в умовах кріотравми передміхурової залози, основними патогенетичними ланками якого є запалення та, ймовірно, порушення гемодинаміки. Хондроїтину сульфат виявив такі самі простатопротекторні властивості, які проявив й препарат Простаплант форте. Препарат Трибестан є негормональним фітохімічним біостимулятором, має загальнотонізуючу дію, стимулює деякі функції статевої системи [6]. На перебіг експериментального простатиту він мав позитивний вплив, який можна порівняти із препаратом Простаплант форте, хоча спостерігалось деяке зниження андрогенної та секретотворюючої активності при дослідженні феномену «листя папороті».

Фармакологічні властивості Біоглобіну-У характеризуються наявністю анагетичного, протизапального, імунотропного, репаративного, антиоксидантного ефектів та ін. [3]. Введення Біоглобіну-У тваринам із експериментальним простатитом також суттєво покращувало андрогенний статус щурів (табл. 1, 2 та рис. 1). Ефект Біоглобіну-У не поступався дії препарату порівняння Простаплант форте. Отримані нами результати свідчать про ефективність даного препарату у лікуванні небактеріального простатиту.

Отримані результати потребують подальшого дослідження, оскільки для лікування простатитів рекомендовані застосування різних класів препаратів, проте їх взаємодія висвітлена не повністю.

Таким чином, отримані результати свідчать про наявність у всіх досліджених препаратів простатопротекторних властивостей в умовах моделювання кріотравматичного простатиту.

Висновки

1. Кріотравма передміхурової залози, яка була викликана місцевим зрошенням передньої поверхні центральної частини ПЗ іплікатором «Вартнер», призводила порушення функціонування передміхурової залози, що характеризувався суттєвим зниженням андрогенної насиченості організму тварин, а саме зменшенням маси ПЗ та СП, підвищенням простатоспецифічного ферменту та зниженням рівня Тс в сироватці крові, а також зниженням вмісту фруктози в СП.

2. Препарати Хондроїтину сульфат, «Біоглобін-У», Трибестан, Хондроїтину сульфат + Трибестан мають певні простатопротекторні властивості за умов кріотравматичного простатиту, і за ефективністю дії майже не поступаються препарату порівняння Простаплант форте.

Перспективи подальших наукових досліджень. Отримані дані свідчать про перспективність подальшого вивчення впливу фармакологічних засобів на патогенетичні складові небактеріальних простатитів.

References

1. Aljaev JuG, Grigorjan VA, Chalyj ME. *Narusheniya polovoy i reproduktivnoy funktsii u muzhchin*. M: Littera; 2006. 188 p. [Russian]
2. Andriyanenkov OV, Zajchenko GV, Zhuravel' IA, Tartins'ka GS. Vivchennja prostatoprotektoinoi dii Talabanu pol'ovogo na modeli kriotravmi peredmihurovoi zalozi u shhuriv-samciv. *Farmakologija ta likars'ka toksikologija*. 2012; 2 (27): 3-7. [Ukrainian]
3. Biogloblin-U (Biogloblinum-U). Obshhaja harakteristika. Available from: <http://www.biolik.com.ua/produch.php?pr=22145>
4. Bokunjaeva NI. *Spravochnik po klinicheskim i laboratornym metodam issledovanija*. M; 1975: 331-40. [Russian]
5. Chung SD, Keller JJ, Lin HC. A case-control study on the association between chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome and erectile dysfunction. *BJU Int*. 2012; 110(5): 726-30. PMID: 22313519. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2011.10807.x
6. Gorpichenko II, Gurzhenko JuN, Klimenko PM, et al. Ispol'zovanie preparata Tribestan dlja lechenija bol'nyh s fibroplasticheskoj induraciej polovogo chlena. *Zdorov'e muzhchiny*. 2010; 3: 117-20. [Russian]
7. Gurzhenko JuN. Opyt ispol'zovanija preparata Prostaplan forte v lechenii bol'nyh s dobrokachestvennoj giperplaziej predstatel'noj zhelezy. *Zdorov'e muzhchiny*. 2010; 1: 41-4. [Russian]
8. Jakovljeva LV, Zajchenko GV, Lar'janovs'ka JuB, et al. *Doklinichne vyvchennja likars'kyh zasobiv, pryznachenyh dlja likuvannja prostatytiv: metod rekomendacij*. K; 2005. 35 p. [Ukrainian]
9. Kumsar S, Kose O, Aydemir H, Halis F, Gokce A, Adsan O, et al. The relationship between histological prostatitis and lower urinary tract symptoms and sexual function. *Int Braz J Urol*. 2016; 42(3): 540-5. PMID: 27286118. PMCID: PMC4920572. doi: 10.1590/S1677-5538
10. Magistro G, Wagenlehner FM, Grabe M, Weidner W, Stief CG, Nickel JC. Contemporary Management of Chronic Prostatitis/Chronic Pelvic Pain Syndrome. *Eur Urol*. 2016; 69(2): 286-97. PMID: 26411805. doi: 10.1016/j.eururo.2015.08.061
11. Merkulov GA. *Kurs patologologicheskoy tehniki*. M: Medicina; 1969. 424 p. [Russian]
12. Pushkar' DJu, Segal AS. Hronicheskij abakterial'nyj prostatit: sovremennoe ponimanie problem. *Vrachebnoe soslovie*. 2004; 5/6: 9-11. [Russian]
13. Tkachuk VN, Gorbachev AG, Agulianskij LI. *Hronicheskij prostatit*. L: Medicina; 1989. 205 p. [Russian]
14. Vartapetov BA, Demchenko AN. *Predstatel'naja zheleza i vozrastnye narusheniya polovoj dejatel'nosti*. K: Zdorov'ja; 1975. 214 p. [Russian]
15. Zajchenko GV, Andriyanenkov OV, Gevojan SR, Soldatova JeO. Novitni pidhody do modeljuvannja kriotravmy peredmihurovoi' zalozy v eksperymenty. *Inform lyst pro novovvedennja v systemi ohorony zdorov'ja*. K: 2013; 28. 4 p. [Ukrainian]

УДК 616.692:612.014.482:615.256.4:616-08

АНДРОГЕННЫЙ СТАТУС САМЦОВ КРЫС ПОСЛЕ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТОВ ПРИРОДНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ В УСЛОВИЯХ КРИОТРАВМЫ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Бречка Н. М.

Резюме. Для улучшения репродуктивного здоровья мужчин проводится поиск природных средств коррекции нарушений функции половой системы и исследование соединений с новыми механизмами простатопротекторного действия, в частности Хондроитина сульфата, Трибестана и водно-солевого экстракта плаценты. Популярность простатопротекторов природного происхождения обусловлена их достаточной эффективностью при минимальном риске развития побочных реакций, высоким доверием пациентов, хорошей переносимостью, благоприятным фармакоэкономическим профилем. Целью исследования было оценить андрогенный статус самцов крыс в условиях экспериментального простатита и коррекции препаратами природного происхождения. Экспериментальный простатит вызвали местным орошением передней поверхности центральной части предстательной железы (перешеек и вентральные части) в течение 5 секунд аппликатором для удаления бородавок «Вартнер».. Криотравма характеризуется замедлением обменных процессов, снижением барьерной, секреторной, инкреторной и моторной функций предстательной железы животных. Криотравма вызвала существенное снижение андрогенной

насыщенности организма животных, а именно уменьшение массы предстательной железы и семенных пузырьков, повышение простатспецифического фермента и снижение уровня тестостерона в сыворотке крови, а также снижение содержания фруктозы в семенных пузырьках. Препараты вводили за трое суток до моделирования криотравматического простатита и в течение 11-и дней после криотравмы. Определяли показатели андрогенного статуса животных. В результате проведенных исследований определили, что препараты хондроитина сульфат, «Биоглобин-У», Трибестан, Хондроитина сульфат + Трибестан имеют определенные простатопротекторные свойства в условиях криотравматического простатита. Наблюдалось повышение уровня тестостерона в периферической крови, содержания фруктозы в семенных пузырьках и активности простатической кислой фосфатазы. Исследуемые препараты по эффективности действия не уступают препарату сравнения Простаплант форте.

Ключевые слова: небактериальный простатит, криотравма предстательной железы, андрогенный статус, фруктоза, тестостерон, кислая фосфатаза, Хондроитина сульфат, «Биоглобин-У», Трибестан, Простаплант форте, крысы самцы.

UDC 616.692:612.014.482:615.256.4:616-08

Androgenic Status of Male Rats after Impact of Natural Origin Medicines under Conditions of the Prostate Cryotrauma

Brechka N. M.

Abstract. It is known that chronic prostatitis, benign prostatic hyperplasia, erectile dysfunction can be significant factors that lead to infertility. There are several researches concerning natural resources and the study of compounds with new mechanisms of prostatoprotective action, in particular Chondroitin sulfate, Tribestan and "Biogloblin-U" (water-salt extract of the placenta) to correction of dysfunction of the reproductive system to improve the reproductive health of men.

The purpose of the study was to analyze the androgenic status of male rats under conditions of experimental prostatitis and correction of natural origin medicines. The popularity of natural origin prostate protectors is due to their sufficient effectiveness with minimal risk of adverse reactions, high patient confidence, good tolerability, and favorable pharmacoeconomic profile.

Material and methods. Experimental prostatitis has been caused on white non-linear male rats weighing 300-330 g by local irrigation of the anterior surface of the central part of the prostate gland (isthmus and ventral parts) for 5 seconds with an applicator "Wartner" for removing warts.

Results and discussion. Cryotrauma is characterized by a slowdown of metabolic processes, a decrease in the barrier, secretory, endocrine and motor functions of the prostate gland of animals. Cryotrauma caused a significant decrease in the androgenic saturation of the organisms of animals, specifically, a decrease in the mass of the prostate gland and seminal vesicles, an increase in the prostate-specific enzyme and a decrease in serum testosterone levels, as well as a decrease in the fructose content in the seminal vesicles. The drugs were injected during three days before the simulation of cryotraumatic prostatitis and 11 days after cryotrauma. Indicators of the androgenic status of animals were determined. The results of the research showed that the medicines with chondroitin sulfate, "Biogloblin-U" (water-salt extract of the placenta), Tribestan, chondroitin sulfate + Tribestan having certain prostatoprotective properties under cryotraumatic prostatitis.

Conclusions. The obtained results showed an increase in the level of testosterone in the blood, the content of fructose in the seminal vesicles and the activity of prostatic acid phosphatase. The effectiveness of investigated medications was almost equal in comparison with ProstaPlast forte.

Keywords: non-bacterial prostatitis, cryotrauma of the prostate gland, testosterone, prostatic acid phosphatase, fructose, androgenic saturation, Chondroitin sulfate, placenta extract, Tribestan, ProstaPlast forte, male rats.

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

Стаття надійшла 29.03.2019 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs04.04.244

УДК 617.7-053.6:615.825

Дичко Д. В.

ЕФЕКТИВНІСТЬ ВПЛИВУ РЕАБІЛІТАЦІЙНИХ ЗАХОДІВ НА ДИНАМІКУ ФІЗИЧНОГО РОЗВИТКУ ТА ФІЗИЧНОЇ ПІДГОТОВЛЕНOSTІ У ДІТЕЙ ВІКОМ 10–16 РОКІВ З ПАТОЛОГІЄЮ ЗОРУ

ДВНЗ «Донбаський державний педагогічний університет», Слов'янськ, Україна

Dychko.danil@gmail.com

Аналіз клінічного і експериментального матеріалу свідчить про явну перевагу останнім часом усереднених, узагальнених оцінок стану фізичного розвитку і функціонального стану організму людей, особливо дітей.

Метою роботи було вивчення впливу проведення реабілітаційних заходів на динаміку фізичного розвитку та фізичної підготовленості у дітей віком 10-16 років з патологією зору.

Індивідуальність фізичного розвитку і функціонального стану організму дітей безумовно існує, саме вона лежить в основі добре відомих клініцистам реакції організму, відмінності в клінічній картині захворювання при одній і тій же дозі інфекційного агента, аномальні ефекти спостерігаються в окремих осіб і позначаються клініцистами терміном «індивідуальні особливості реактивності організму».

Саме тому нами було розроблено поетапну технологію реабілітації та лімітації відставання дітей і підлітків віком 10-16 років з патологією зору була застосована у 40 дітей з патологією зору (у 18 хлопчиків і 22 дівчаток) віком 10-14 років та 30 дітей (12 хлопчиків та 18 дівчаток) віком 15-16 років з патологією зору, програма обстеження складалась з методики контролю фізичної підготовленості дітей, яка включала оцінку сили та силової витривалості, загальної витривалості, швидкісно-силових якостей, швидкості, гнучкості, спритності. Контрольні вправи, що дозволяли оцінити фізичну підготовленість дітей 10-16 років з патологією зору, підбиралися відповідно до програми з фізичного виховання в спеціальних загальноосвітніх школах-інтернатах. Встановили, що використання розробленого комплексу поетапних фізичних вправ, які застосовувалися щодо дітей з патологією зору віком 10-16 років, демонструє його позитивний вплив на формування показники фізичної підготовленості. Значне збільшення рухового режиму дітей з патологією зору призвело до інтенсивного розвитку основних рухів. Поліпилились якісні показники, що

характеризують фізичні дані, стали краще виконувати стрибок у довжину з місця на 20,0 %, дівчата – на 18,0 %; човниковий біг – на 11,11 %, дівчата на – на 13,68 %; нахили тулуба вперед із положення сидячи: хлопчики – на 5,23 %, дівчата – на 9,95 %; підйом тулуба із положення лежачи хлопчики віком 15-16 років виконували краще на 35,04 %, дівчатка – на 30,01 %, згинання і розгинання рук в упорі – на 15,06%.

Ключові слова: діти 10-16 років, патологія зору, фізична підготовленість.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота є фрагментом НДР «Вивчення адаптаційних реакцій організму, що формуються під впливом різноманітних факторів природи та суспільства», № держ. реєстрації 0115U003314.

Вступ. Здоров'я людини багато в чому визначається рівнем фізичного розвитку і функціональних можливостей організму, основи яких закладаються в дитячому віці. В даний час соціальні та екологічні умови, труднощі в організації медичного обслуговування призвели до зростання всіх видів захворюваності. Знижуються показники фізичного розвитку, зменшується кількість дітей з проявами акселерації розвитку, у кожної четвертої дитини відзначається порушення постави, зростає інвалідність дітей [1, 3, 5, 6].

Фізичний стан характеризується сукупністю показників, які віддзеркалюють статеві та вікові особливості, антропометричний профіль, рухову підготовленість, функціональний стан м'язової, серцево-судинної, респіраторної та інших систем організму людини [2, 4, 6, 7].

За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), здоров'я людини на 50-55 % залежить від умов і способу життя. Головним фактором здорового способу життя є фізична культура, звичка до якої повинна робити щеплення в дитячому віці як елемент загальної культури [3-7]. Розглядаючи

сьогоднішній стан цієї проблеми, важко позбутися думки, що з кожним новим кроком у поступальному русі медичної науки її вирішення, як лінія горизонту, відсувається пропорційно науковому прогресу [3–6].

Більше того, аналіз величезного клінічного і експериментального матеріалу свідчить про явну перевагу останнім часом усереднених, узагальнених оцінок стану фізичного розвитку і функціонального стану організму людей, особливо дітей. Безсумнівно, корисне в цілому, широке впровадження статистичних підходів в медицину мало, в той же час, і негативний бік – відволікло увагу дослідників від конкретних особливостей індивідуума, його статі і віку. Більшість дослідників використовує усереднені оцінки, які дозволяють виявляти лише найбільш загальні, переважаючі тенденції, штучно затушовувавши індивідуальні статеві і вікові (рідше) варіанти, якщо останні відзначені у невеличкій частині спостережуваних пацієнтів [3, 6, 7].

Метою роботи було вивчення впливу проведення реабілітаційних заходів на динаміку фізичного розвитку та фізичної підготовленості у дітей віком 10-16 років з патологією зору.

Матеріал та методи дослідження. Дослідження здійснювали на базі Слов'янської спеціалізованої загальноосвітньої школи-інтернату I–III ступенів № 23 Донецької області (директор Котляров М.В.) і загальноосвітньої школи № 17 м. Слов'янська Донецької області.

Розроблена нами поетапна технологія реабілітації та лімітації відставання дітей і підлітків віком 10-16 років з патологією зору була застосована у 40 дітей з патологією зору (у 18 хлопчиків і 22 дівчаток) віком 10-14 років та 30 дітей (12 хлопчиків та 18 дівчаток) віком 15-16 років з патологією зору.

Розроблена програма обстеження складалась з методики контролю фізичної підготовленості дітей, яка включала оцінку сили та силової витривалості, загальної витривалості, швидкісно-силових якостей, швидкості, гнучкості, спритності. Контрольні вправи, що дозволяють оцінити фізичну підготовленість дітей 10-16 років з патологією зору, підбиралися відповідно до програми з фізичного виховання в спеціальних загальноосвітніх школах-інтернатах. Експериментальне впровадження технології реабілітації дітей та її ефективність оцінювання за показниками, які характеризують фізичний розвиток дітей.

З огляду на зміни розумової працездатності на початку робочого дня і тижня, дослідження здійснювали в дні високої розумової працездатності – у вівторок, середу, четвер з 09.00 до 11.00 ранку, коли спостерігається оптимальний рівень фізіологічних функцій.

Відповідно до Міжнародної класифікації хвороб та причин смерті десятого перегляду (ICD-10, розділ H, параграф «Порушення зору і сліпота (H53-H54)»), сліпі діти мали гостроту зору на краще око від 0,01 до 0,04 діоптрії: H54.0 – сліпота обох очей, а слабозорі діти на краще око при корекції від 0,05 до 0,2 діоптрії, H54.1 – сліпота одного ока, зниження зору іншого ока, H54.2 – зниження зору обох очей, H54.4 – сліпота одного ока, H54.6 – не уточнені втрата зору одного ока.

Роботу виконували відповідно до загальноприйнятих біоетичними нормами з дотриманням відповідних принципів Гельсінської декларації прав людини, Конвенції ради Європи про права людини та біомедицини та відповідних законів України щодо проведення експериментальних і клінічних досліджень. На початку дослідження у всіх батьків (а по можливості – у дітей) було отримано добровільну інформаційну згоду на обстеження і лікування.

Результати дослідження та їх обговорення.

Першим етапом проведених експериментальних досліджень було вивчення ефективності розробленої технології реабілітації у дітей віком 10-14 років з патологією зору.

Результати дослідження ефективності поетапної технології реабілітації дітей віком 10-14 років з патологією зору наведені у **табл. 1**.

Показано, що за більшості показників, які характеризують фізичні дані дітей, настає їх покращення. Так, виконання хлопчиками стрибка у довжину з місця покращується на 20,0 %, човникового бігу – на 11,11 %, нахилу тулуба вперед із положення сидючи – на 5,23 %, бігу 6 хвилин – на 24,0 %, підйому тулуба із лежачого положення за 30 секунд – на 25,01 %, а також згинання і розгинання рук в упорі – на 20,03 %.

У дівчаток віком 10-14 років з патологією зору також настає покращення фізичного розвитку. У них покращується виконання стрибка у довжину з місця на 18,0 %, човникового бігу – на 13,68 %, нахилу тулуба вперед із сидячого положення – на 9,95 %, бігу 6 хвилин – на 17,63 %, підйому тулуба із лежачого положення за 30 секунд – на 28,0 % та згинання і розгинання рук в упорі – на 15,06%.

Результати дослідження ефективності комплексної поетапної технології реабілітаційних заходів у дітей віком 15-16 років з патологією зору наведені у **таблиці 2**.

Показано, що й у дітей (підлітків) віком 15-16 років з патологією зору впровадження комплексної поетапної технології реабілітації через виконання фізичних вправ також дає позитивний ефект. У хлопчиків цього віку з патологією зору покращується виконання стрибка у довжину з місця на 25,0 %, у дівчаток – на 20,0 %, човникового бігу 3×10

Таблиця 1 – Показники фізичного розвитку дітей з патологією зору віком 10–14 років

Показники	Одиниці виміру	Хлопчики					
		До реабілітації, n=18	Після реабілітації, n=18	%	t	P(t)	r
Стрибок у довжину з місця	см	125,72±4,86	150,87±5,83	20,00	3,31	0,093	1
Човниковий біг 3×10 м	с	20,90±0,63	18,81±0,57	10,00	2,47	0,122	1
Нахил тулуба вперед із положення сидячи	см	1,72±1,42	1,81±1,50	5,00	0,04	0,486	1
Біг 6 хвилин	хв.	76,61±2,40	61,29±1,92	20,00	4,99	0,062	1
Підйом тулуба із положення лежачи за 30 с	раз.	21,39±0,58	26,74±0,73	25,00	5,73	0,055	1
Згинання та розгинання рук в упорі	раз.	14,33±0,84	17,20±1,01	20,00	2,18	0,136	1
		Дівчатка					
		До реабілітації, n=22	Після реабілітації, n=22	%	t	P(t)	r
Стрибок у довжину з місця	см	119,50±3,85	141,01±4,54	18,00	3,61	0,086	1
Човниковий біг 3×10 м	с	16,89±0,70	14,86±0,62	12,00	2,16	0,137	1
Нахил тулуба вперед із положення сидячи	см	1,91±0,73	2,10±0,80	10,00	0,18	0,444	1
Біг 6 хвилин	хв.	62,41±2,12	53,05±1,80	15,00	3,36	0,092	1
Підйом тулуба із положення лежачи за 30 с	раз.	19,00±0,45	24,32±0,57	28,00	7,34	0,043	1

Таблиця 2 – Показники фізичного розвитку дітей з патологією зору віком 15–16 років

Показники	Одиниці виміру	Хлопчики					
		До реабілітації, n=12	Після реабілітації, n=12	%	t	P(t)	r
Стрибок у довжину з місця	см	136,50±3,98	170,63±4,98	25,00	5,35	0,058	1
Човниковий біг 3×10 м	с	20,42±0,71	16,74±0,58	18,00	4,01	0,077	1
Нахил тулуба вперед із положення сидячи	см	5,17±1,77	5,68±1,95	10,00	0,20	0,438	1
Біг 6 хвилин	хв.	67,83±2,21	50,88±1,66	25,00	6,13	0,051	1
Підйом тулуба із положення лежачи за 30 с	раз.	25,83±0,62	34,88±0,84	35,00	8,68	0,036	1
Згинання та розгинання рук в упорі	раз.	28,17±0,62	33,80±0,74	20,00	5,82	0,054	1
		Дівчатка					
		До реабілітації n=18	Після реабілітації n=18	%	t	P(t)	r
Стрибок у довжину з місця	см	137,83±3,76	165,40±4,51	20,00	4,70	0,066	1
Човниковий біг 3×10 м	с	37,61±1,75	31,97±1,49	15,00	2,46	0,123	1
Нахил тулуба вперед із положення сидячи	см	3,33±0,45	4,00±0,54	20,00	0,94	0,259	1
Біг 6 хвилин	хв.	60,39±1,88	48,31±1,50	20,00	5,02	0,062	1
Підйом тулуба із положення лежачи за 30 с	раз.	15,83±0,78	20,58±1,01	30,00	3,73	0,083	1
Згинання та розгинання рук в упорі	раз.	5,83±0,45	6,71±0,52	15,00	1,27	0,212	1

метрів – у хлопчиків 21,98 %, у дівчаток – на 17,64 %, нахил тулуба вперед із сидячого положення у хлопчиків – на 9,86 %, у дівчаток – на 20,12 %.

По завершенню використання комплексної поетапної технології реабілітації, направленої на покращення фізичних показників дітей віком 15-16 років з патологією зору, хлопчики стали краще виконувати біг 6 хвилин на 32,33 %, дівчатка на 25,01 %, підйом тулуба із лежачого положення краще виконували хлопчики віком 15-16 років з патологією зору на 35,04 %, дівчатка – на 30,01 %, згинання і розгинання рук в упорі – на 19,99 % і на 15,09 % відповідно.

Таким чином, на основі отриманих даних встановлено, що індивідуальність фізичного розвитку і функціонального стану організму дітей (хлопчиків і дівчаток) безумовно існує, саме вона лежить в основі добре відомих клініцистам ситуацій, як «парадоксальні» реакції організму, відмінності в клінічній картині захворювання при одній і тій же дозі інфекційного агента, аномальні ефекти, спостерігаються в окремих осіб і позначаються клініци-

стами терміном «індивідуальні особливості реактивності організму». Виходячи з цього, в даній роботі використані і приведені індивідуальні показники фізичного розвитку та функціонального стану організму дітей з патологією зору, хлопчиків і дівчаток різного віку [3–7].

Висновки. Проведення комплексної поетапної реабілітації дітей віком 10-14 років з патологією зору сприяє покращенню показників, що характеризують фізичні дані цих дітей, стали краще виконувати стрибок у довжину з місця на 20,0 %, дівчатка – на 18,0 %; човниковий біг – на 11,11 %, дівчатка на – на 13,68 %; нахили тулуба вперед із положення сидячи: хлопчики – на 5,23 %, дівчатка – на 9,95 %; підйом тулуба із положення лежачи хлопчики віком 15–16 років виконували краще на 35,04 %, дівчатка – на 30,01 %, згинання і розгинання рук в упорі.

Перспективи подальших досліджень. В подальшому планується вивчити сенсомоторну реакцію, імунологію, адаптаційні можливості у дітей 7-17 років з патологією зору з метою покращення їх фізичного розвитку та адаптації в суспільстві.

References

1. Bannikova R, Butov R. Fizichna rehabilitaciya slabozorih ditej shkil'nogo viku z funkcional'nimi porushennyami oporno-ruhovogo aparatu v umovah specializovanogo navchal'nogo zakladu. *Molodizhnij naukovij visnik Shkhidnoevropejs'kogo nacional'nogo universitetu imeni Lesi Ukraïнки. Fizichne vihovannya i sport*. 2016; 22: 105–11. [Ukrainian]
2. Butov RS. Kliniko-fiziologichne obruntuvannya zastosuvannya zasobiv fizichnoï rehabilitacii pri porushennyah zoru u ditej shkil'nogo viku. *Visnik Kam'yanec'-Podil'skogo nacional'nogo universitetu imeni Ivana Ogienka. Fizichne vihovannya, sport i zdorov'ya lyudini*. 2011; 4: 38–44. [Ukrainian]
3. Vasilevs'kij VS, Dichko DV, Dichko VV, Popkov YO. Vpliv poetapnogo metodu rehabilitacijnogo fizichnogo vihovannya na riven' klitinnoï reaktivnosti organizmu ditej z patologiejy zoru. *Svit Medicini ta Biologii*. 2017; 1(59): 27–30. [Ukrainian]
4. Grigorenko VG. Nauchno-prakticheskie osnovy razvitiya dvigatel'nyh sposobnostej cheloveka v norme i patologii. *Bibliografiya*. 2001; 177–83. [Ukrainian]
5. Dichko VV. Vpliv patologii zoru na rozvitok ruhovih yakostej ditej z patologiejy zoru vikom 7–10 rokiv. *Molodij vchenij*. 2017; 11(51): 21–6. [Ukrainian]
6. Dichko OA. Vpliv fizichnih rehabilitacijnih zahodiv na korekciju reaktivnoï vidpovidi nejtrofili'nih granulocitiv periferichnoï krovi ditej vikom 7-17 rokiv iz skoliozom. *Svit medicini ta biologii*. 2017; 4(62): 32–5. [Ukrainian]
7. Dychko DV, Dychko VV, Shejko VI. The Influence of the Developed Rehabilitation Activities of Physical Education Based on the Indices of Absolute and Relative Number of the Main Populations of Immunocompetent Cells in Peripheral Blood of Children with Vision Pathology who are 10 – 16 Year. *Ukraïns'kij zhurnal medicini, biologii ta sportu*. 2017; 1(3): 169–73. [Ukrainian] <https://doi.org/10.26693/jmbs02.01.169>

УДК 617.7-053.6:615.825

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ВЛИЯНИЯ РЕАБИЛИТАЦИОННЫХ МЕРОПРИЯТИЙ НА ДИНАМИКУ ФИЗИЧЕСКОГО РАЗВИТИЯ И ФИЗИЧЕСКОЙ ПОДГОТОВЛЕННОСТИ У ДЕТЕЙ В ВОЗРАСТЕ 10–16 ЛЕТ С ПАТОЛОГИЕЙ ЗРЕНИЯ

Дычко Д. В.

Резюме. Анализ клинического и экспериментального материала свидетельствует о явном преимуществе в последнее время усредненных, обобщенных оценок состояния физического развития и функционального состояния организма человека, особенно детей.

Целью работы было изучение влияния проведения реабилитационных мероприятий на динамику физического развития и физической подготовленности у детей 10-16 лет с патологией зрения.

Индивидуальность физического развития и функционального состояния организма детей безусловно существует, именно она лежит в основе хорошо известных клиницистам реакции организма, различия в клинической картине заболевания при одной и той же дозе инфекционного агента, аномальные эффекты наблюдаются у отдельных лиц и определяются клиницистами как «индивидуальные особенности реактивности организма».

Именно поэтому была разработана поэтапная технология реабилитации и лимитирования отставания детей и подростков в возрасте 10-16 лет с патологией зрения, которая была применена у 40 детей с патологией зрения (18 мальчиков и 22 девочек) в возрасте 10-14 лет, и 30 детей (12 мальчиков и 18 девочек) в возрасте 15-16 лет с патологией зрения. Программа обследования состояла из методики контроля физической подготовленности детей, которая включала оценку силы и силовой выносливости, общей выносливости, скоростно-силовых качеств, быстроты, гибкости, ловкости. Контрольные упражнения, позволяющие оценить физическую подготовленность детей 10-16 лет с патологией зрения, подбирались в соответствии с программой по физическому воспитанию в специальных общеобразовательных школах-интернатах. Установлено, что использование разработанного комплекса поэтапных физических упражнений, которые применялись в отношении детей с патологией зрения в возрасте 10-16 лет, демонстрирует его положительное влияние на формирование показателей физической подготовленности. Значительное увеличение двигательного режима детей с патологией зрения привело к интенсивному развитию основных движений. Улучшились качественные показатели, характеризующие физические данные: мальчики стали лучше выполнять прыжок в длину с места на 20,0%, девушки на 18,0%; челночный бег: мальчики на 11,11%, девушки на 13,68%; наклоны туловища вперед из положения сидя: мальчики на 5,23%, девушки на 9,95%; подъем туловища из положения лежа: мальчики в возрасте 15-16 лет выполняли лучше на 35,04%, девочки – на 30,01%, сгибание и разгибание рук в упоре – на 15,06%.

Ключевые слова: дети 10-16 лет, патология зрения, физическая подготовленность.

UDC 617.7-053.6:615.825

The Impact of Rehabilitation Measures on the Dynamics of Physical Development and Physical Fitness in 10-16 year-old Children with Visual Pathology
Dychko D. V.

Abstract. Physical state is characterized by a set of indicators reflecting sexual and age characteristics, anthropometric profile, and motor preparedness, functional state of muscular, cardiovascular, respiratory and other systems of the human body.

The purpose of the work was to study the effect of rehabilitation measures on the dynamics of physical development and physical fitness in children aged 10-16 with visual pathology.

Material and methods. The stage-by-stage technology of rehabilitation and limitation of backlogs of children and adolescents aged 10-16 years with visual pathology was developed for 40 children with visual pathology (18 boys and 22 girls) aged 10-14 years old and 30 children (12 boys and 18 girls) aged 15-16 with visual pathology.

We developed a survey program that consisted of a method for controlling the physical fitness of children, which included assessment of strength and strength endurance, overall endurance, speed-strength qualities, speed, flexibility and agility. Control exercises to assess the physical fitness of children aged 10 to 16 with visual pathology were selected in accordance with the program of physical education in special general-education boarding schools.

Results and discussion. The first stage of the experimental research was the study of the effectiveness of the developed technology of rehabilitation in children aged 10-14 with visual pathology.

The obtained results showed that the majority of indicators characterizing the physical data of children were also improving. So, the boys' performance in the length of the boat was improved by 20.0%, the body tilt forward from the sitting position increased by 5.23%, running for 6 minutes got better by 24.0%, lifting of the trunk from a lying position for 30 s increased by 25.01%.

Girls aged 10-14 years with visual pathology also improved their physical development. They improved the performance of long jump from the place by 18%, shuttle run improved by 13.68%, tilt of the trunk forward from the seated position got better by 9.95%, running 6min improved by 17.63%, lifting of the body from a lying position for 30 sec improved by 28.0%.

Upon completion of a comprehensive phased rehabilitation technology aimed at improving the physical characteristics of children aged 15-16 with visual pathology, boys began to perform 6 min for 32.33%, girls – by

25.01%, lifting of the torso from a lying position was better performed by boys aged 15-16 years with a pathology of vision of 35.04%, girls – by 30.01%, bending and arms spreading in emphasis – by 19.99% and by 15.09%, respectively.

Conclusions. Thus, carrying out of a comprehensive stage-by-stage rehabilitation of children aged 10-14 with pathology of vision contributes to improvement of the indicators characterizing the physical fitness of these children. They showed improved results in jumping from the place by 20.0%, girls – by 18%; shuttle running was by 11.11% better, girls – by 13.68%; body tilt forward from sitting position: boys – by 5.23%, girls – by 9.95%; lifting the torso from a lying position was performed by boys aged 15-16 better by 35.04%, girls – by 30.01%, bending and extension of arms in the emphasis – by 15.06%.

Keywords: children aged 10-16, pathology of vision, physical fitness

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

Стаття надійшла 20.03.2019 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs04.04.250

УДК 616.711-007.5-053.2

Дичко О. А.

ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН ОПОРНО-РУХОВОГО АПАРАТУ ДІТЕЙ 7–10 РОКІВ ЗІ СКОЛІОЗОМ

ДВНЗ «Донбаський державний педагогічний університет»,
Слов'янськ, Україна

elena.dychko@ukr.net

Метою роботи було вивчити функціональний стан опорно-рухового апарату дітей віком 7–10 років зі сколіозом. Дослідження проведено у 34 дітей віком 7–10 років зі сколіозом (18 хлопчиків і 16 дівчаток) спеціалізованої загальноосвітньої санаторної школи-інтернату для дітей зі сколіозом м. Олексієво-Дружківка. У якості контрольної групи аналогічні дослідження були проведені на 40 практично здорових однолітках (21 хлопчик і 19 дівчаток) загальноосвітньої школи № 17 м. Слов'янська. Вивчення функціонального стану опорно-рухового апарату включало в себе оцінку функціонального стану хребта і «м'язового корсету», а також визначення основних фізичних якостей (сили, витривалості, гнучкості, швидкості і координаційних здібностей), тісно пов'язаних з рівнем фізичного розвитку. Вивчення функціонального стану хребта проводили за допомогою оцінки його активної рухливості. Визначали рухливість хребта вперед і назад, а також бічну рухливість. Рухливість хребта визначали з вихідних положень сидючи. Встановлено пониження функціонального стану м'язового корсету за показниками функціонального стану хребта у 3,38 рази порівняно з таким показником у практично здорових однолітків (за показником рухомості хребта вперед із положення сидючи), статистичною силовою витривалістю спини – на 32,25 % порівняно з таким показником у учнів без патології хребта, силовою витривалістю м'язів черевного пресу та динамічною силовою витривалістю м'язів черевного пресу – на 28,0 %. Порушення функції «м'язового корсету» у дітей з деформацією хребта I і II ступеня у віці 7–10 років потребує адаптаційно-компенсаторних реабілітаційних заходів фізичного виховання, що необхідно розробити з врахуванням віку дитини, рівня деформації та інших показників.

Ключові слова: діти 7–10 років, сколіоз, сила витривалість, м'язи черевного пресу, динамічна сила витривалість м'язів.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота є фрагментом НДР «Вивчення адаптаційних реакцій організму, що

формуються під впливом різноманітних факторів природи та суспільства», № державної реєстрації 0115U003314.

Вступ. Оцінка функціонального стану систем організму, відповідальних за формування постави, і фізичних якостей, що її визначають, в першу чергу необхідна для визначення базисного рівня, виходячи з якого будуть будуватися програми фізичної реабілітації. Основними критеріями нормування будь-якого виду діяльності для зростаючого організму і організму що розвивається є вік, стать і стан здоров'я [1, 2, 3, 7].

Необхідно мати на увазі, що функціональні показники стану організму більш мінливі і чутливі до спрямованої тренувальності, а позитивні зрушення у ставленні окремих фізичних якостей і функцій досягаються значно раніше, ніж зміни статичних характеристик і форми тіла [2, 3, 7, 8].

Вивчення функціонального стану опорно-рухового апарату включає в себе оцінку функціонального стану хребта і «м'язового корсету», а також визначення основних фізичних якостей (сили, витривалості, гнучкості, швидкості і координаційних здібностей), тісно пов'язаних з рівнем фізичного розвитку [4–8].

В популярних та наукових публікаціях і дослідженнях відомих українських, зарубіжних вчених і практиків обґрунтовано доведена висока цінність використання засобів фізичної культури і спорту як у вихованні гармонійно розвиненої особистості, так і доцільність їх застосування з метою досягнення лікувально-корекційного та реабілітаційно-відновлювального ефектів [3, 5, 7, 8].

Певну складність, на нашу думку, в подальшій розробці актуальних питань фізичної реабілітації осіб з деформаціями хребта, становить багатофакторність розуміння причин розвитку сколіозу та теорій його виникнення [9, 10]. Існують також неоднозначні думки і підходи щодо призначення у різному поєднанні засобів лікувальної й фізичної реабілітації та методів їх реалізації відповідно до стадії захворювання і періоду залучення дітей до активного процесу відновлення [9, 10].

Виходячи з вищевикладеного, на сьогодні є актуальним вивчення функціонального стану м'язового корсета дітей віком 7–17 років з метою розробки лікувальних і профілактичних заходів для поліпшення якості життя дітей зі сколіозом.

Метою роботи було вивчити функціональний стан опорно-рухового апарату дітей віком 7–10 років зі сколіозом.

Матеріал та методи дослідження. Базами для дослідження виступили: спеціалізована загальноосвітня санаторна школа-інтернат для дітей зі сколіозом м. Олексієво-Дружківка та загальноосвітня школа № 17 м. Слов'янська Донецької області. Дослідження проведено у 34 дітей віком 7–10 років зі сколіозом (18 хлопчиків і 16 дівчаток) – основна група (ОГ). У якості контрольної групи (КГ) аналогічні дослідження були проведені на 40 практично здорових однолітках (21 хлопчик і 19 дівчаток).

Вивчення функціонального стану опорно-рухового апарату включало в себе оцінку функціонального стану хребта і «м'язового корсету», а також визначення основних фізичних якостей (сили, витривалості, гнучкості, швидкості і координаційних здібностей), тісно пов'язаних з рівнем фізичного розвитку. Вивчення функціонального стану хребта проводили за допомогою оцінки його активної рухливості. Визначали рухливість хребта вперед і на-

зад, а також бічну рухливість. Рухливість хребта визначали з вихідних положень сидячи.

Одержані результати опрацьовані за допомогою прикладних програм MUSTAT.12 (USA). Достовірність даних для незалежних вибірок розраховувати за t критерієм Стьюдента (при розподілі масивів близьких до нормальних). Різницю вважали достовірною при $P > 0,05$ та $P > 0,01$.

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 в обох батьків кожного учасника дослідження (а по можливості – у дітей), і вжиті всі заходи для забезпечення анонімності пацієнтів.

Результати дослідження та їх обговорення. Результати досліджень показників функціонального стану м'язового корсету дітей віком від 7 до 10 років наведені в таблиці 1.

Показано, що діти із деформацією хребта I і II ступеня у віці 7–10 років мають знижений функціональний стан хребта у 3,38 рази порівняно з таким показником у практично здорових однолітків (за показником рухомості хребта вперед із положення

Таблиця 1 – Результати обстеження стану «м'язового корсету» для дітей 7–10 років з деформацією хребта I та II ступеня

№ п/п	Показники	Од. вим	Хлопчики			Дівчатка			P1	P2
			КГ	ОГ	P	КГ	ОГ	P		
			n = 21	n = 18		n = 19	n = 16			
Вивчення функціонального стану хребта										
1.	Рухливість хребта вперед з положення сидячи. (Нахил тулуба в перед із положення сидячи)	см	1,95±0,23	0,78±0,45	<0,05	2,16±0,19	0,44±0,35	<0,05	>0,05	>0,05
Статична силова витривалість м'язів спини										
2.	Силовa витривалість м'язів спини	с	18,71±1,15	13,00±0,78	<0,01	13,11±0,68	11,06±0,71	>0,05	<0,01	>0,05
Статична силова витривалість м'язів черевного преса										
3.	Силовa витривалість м'язів черевного пресу: (утримання прямих ніг на вазі)	с	20,57±0,92	14,44±0,65	<0,01	17,37±0,37	15,19±0,57	>0,05	<0,01	>0,05
Динамічна силова витривалість м'язів черевного преса										
4.	Підйом тулуба із положення лежачи за 30 с	раз	13,24±0,52	10,67±0,84	<0,05	13,21±0,56	10,63±0,71	>0,05	>0,05	>0,05

Примітки: P – достовірність відмінностей показників хлопчиків і дівчаток всередині групи; P1 – достовірність відмінностей між показниками хлопчиків обох груп; P2 – достовірність відмінностей між показниками хлопчиків у практично здорових і зі сколіозом.

сидячи); понижена статистична силова витривалість м'язів спини на 32,25 % у порівнянні з таким показником в учнів без патології хребта; знижена статистична витривалість м'язів черевного преса на 28,0 %, а також діти з деформацією хребта I і II ступеня у віці 7–10 років відстають у динамічній силі витривалості м'язів черевного преса на 24,23 %.

Наступним етапом було вивчення стану «м'язового корсету» у дітей віком 7–10 років з деформацією хребта I і II ступеня у залежності від статі дітей. Було встановлено, що за функціональним станом хребта хлопчики віком 7–10 років з деформацією хребта відстають від практично здорових однолітків у 2,5 рази, а дівчатка – у 4,91 разів.

За статичною силовою витривалістю м'язів спини хлопчики з деформацією хребта у віці 7–10 років поступались практично здоровим хлопчикам на 43,92 %, дівчаткам – на 18,54 %. Статична силова витривалість м'язів черевного пресу у хлопчиків з деформацією хребта була нижче у порівнянні з контролем на 42,45 %, у дівчаток із сколіозом – на 14,35 %, а динамічна силова витривалість м'язів черевного пресу у хлопчиків віком 7–10 років з деформацією хребта I, II ступеня була нижче контрольних показників на 24,09 %, у дівчаток з тією ж патологією – на 24,27 %.

Таким чином, особливої актуальності в сучасних умовах набувають аспекти, пов'язані з оптимі-

зацією навчально-виховного і оздоровчого процесів в загальноосвітніх школах та спеціалізованих навчально-виховних закладах для дітей з вадами опорно-рухового апарату, в тому числі й з захворюванням на сколіоз. Достатньо висока складність (як на думку інструкторів ЛФК, реабілітологів, ортопедів, вчителів фізичної культури, вихователів – і це узгоджується з науковими дослідженнями і публікаціями) полягає насамперед у виборі найбільш ефективних засобів, методів і форм організації навчальних і реабілітаційних заходів [2–4, 7, 9, 10].

Висновки. Таким чином, проведена оцінка функціонального стану "м'язового корсету" дітей віком 7–10 років з деформацією хребта I і II ступеня показала, що хлопчики і дівчатка з цим станом відстають від практично здорових однолітків у рухомості хребта вперед із положення сидячи, у силі витривалості м'язів спини і м'язів черевного пресу, а також за підйому тулуба із лежачого положення протягом 30 секунд. Це відставання залежить як від статі дитини, так і від показника, який характеризує фізіологічний стан "м'язового корсету". Відмічена тенденція змін цих показників у залежності від віку – з 7 до 10 років включно.

Перспективи подальших досліджень. В подальшому планується дослідження та оцінка функціонального стану м'язового корсету дітей віком 11–14 років з деформацією хребта I і II ступеня.

References

1. Arshavskij IA. *Fiziologicheskie mekhanizmy i zakonomernosti individual'nogo razvitiya*. M; 1982. 236 p. [Russian]
2. Bobyrev VE, Dichko VV. Riven' adaptacijnogo napruzhennya organizmu ditej, vikom 7-10 rokov iz patologijevu zoru. *Molodij vchenij*. 2017; 2(42): 1-4. [Ukrainian]
3. Vasilevskij VS, Dichko DV, Dichko VV, Popkov YO. Vpliv poetapnogo metodu reabilitacijnogo fizichnogo viovannja na riven' klitinnoy reaktivnosti organizmu ditej z patologijevu zoru. *Svit Medicini ta Biologiji*. 2017; 1(59): 27-30. [Ukrainian]
4. Dichko VV. Vpliv patologiji zoru na rozvitok ruhovih yakostej ditej z patologijevu zoru vikom 7-10 rokov. *Molodij vchenij*. 2017; 1(51): 21-6. [Ukrainian]
5. Dichko OA. Riven' adaptacijnoy naprugi organizmu pidlitiv zi skoliozom vikom 15-16 rokov. *Svit Medicini ta Biologiji*. 2017; 1(59): 54-7. [Ukrainian]
6. Dichko OA. Vpliv skoliozu na absolyutnu i vidnosnu kil'kist' osnovnih populyacij imunokompetentnih klitin periferichnoy krovi pidlitiv vikom 15-17 rokov. *Svit Medicini ta Biologiji*. 2017; 2(60): 48-50. [Ukrainian]
7. Klimenko US, Pristins'kij VN, Pristins'ka TM. Efektivnist' realizaciji igrovogo metodu v fizichnij reabilitaciji shkoljariv z defektami postavi. *Slobozhans'kij naukoivo-sportivnij visnik*. 2005; 8: 170–3. [Ukrainian]
8. Klimenko US. Reabilitacijno-sportivna spryamovanist' zanyat' u navchal'no-vihovnomu procesi ditej zi skoliozom v umovah sanatornoy shkoli-internatu. *Moloda sportivna nauka Ukraini*. 2007; 11: 97–8. [Ukrainian]
9. Krucevich TU, Vorob'ev MI. *Kontrol' v fizicheskom vospitanii detej, podrostkov i yunoshej*. Kiev; 2005. 195 p. [Ukrainian]
10. Lisovskij VA. *Kompleksnaya profilaktika zaboivanij i reabilitacija bol'nyh i invalidov: uchebnoe posobie*. 2001. 320 p. [Russian]

УДК 616.711-007.5-053.2

ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ОПОРНО-ДВИГАТЕЛЬНОГО АППАРАТА ДЕТЕЙ 7–10 ЛЕТ СО СКОЛИОЗОМ

Дычко Е. А.

Резюме. Целью работы было изучить функциональное состояние опорно-двигательного аппарата детей 7–10 лет со сколиозом. Исследование проведено у 34 детей 7–10 лет со сколиозом (18 мальчиков и 16 девочек) специализированной общеобразовательной санаторной школы-интерната для детей со

сколиозом г. Алексеево-Дружковка. В качестве контрольной группы аналогичные исследования были проведены на 40 практически здоровых сверстниках (21 мальчик и 19 девочек) общеобразовательной школы № 17 г. Славянска. Изучение функционального состояния опорно-двигательного аппарата включало в себя оценку функционального состояния позвоночника и «мышечного корсета», а также определение основных физических качеств (силы, выносливости, гибкости, скорости и координационных способностей), тесно связанных с уровнем физического развития. Изучение функционального состояния позвоночника проводили с помощью оценки его активной подвижности. Определяли подвижность позвоночника вперед и назад, а также боковую подвижность. Подвижность позвоночника определяли из исходных положений сидя. Было установлено понижение функционального состояния мышечного корсета по показателям функционального состояния позвоночника в 3,38 раза по сравнению с таким показателем у практически здоровых сверстников (по показателю подвижности позвоночника вперед из положения сидя), статистической силовой выносливостью спины – на 32,25 % по сравнению с таким показателем у учащихся без патологии позвоночника, силовой выносливостью мышц брюшного пресса и динамичной силовой выносливостью мышц брюшного пресса – на 28,0 %. Нарушение функции "мышечного корсета" у детей с деформацией позвоночника I и II степени в возрасте 7–10 лет нуждается в адаптационно-компенсаторных реабилитационных мерах физического воспитания, которые необходимо разработать с учетом возраста ребенка, степени деформации и других показателей.

Ключевые слова: дети 7–10 лет, сколиоз, силовая выносливость, мышцы брюшного пресса, динамическая силовая выносливость мышц.

UDC 616.711-007.5-053.2

Functional State of the Musculoskeletal System in 7–10 year-old Children with Scoliosis

Dychko E. A.

Abstract. An assessment of the functional state of the body systems dealing with posture formation and physical qualities that determine it is first and foremost necessary for determining the baseline level, which is the foundation for developing physical rehabilitation programs. The main criteria for the valuation of any type of activity for a growing and developing are the following: age, gender and health.

The study of functional state of the musculoskeletal system includes an assessment of the functional status of the spine and muscle corset, as well as the determination of basic physical qualities (strength, endurance, flexibility, speed and coordination abilities), closely related to the level of physical development.

The purpose of the work was to study the functional status of the musculoskeletal system in children aged 7-10 with scoliosis.

Material and methods. The bases for the study were: specialized general educational boarding school for children with scoliosis in Alekseyevo-Druzhkovka city and secondary school № 17 in the Slavic region of Donetsk.

34 children aged 7-10 years with scoliosis (18 boys and 16 girls) participated in our study. 40 practically healthy peers (21 boys and 19 girls) acted as a control group in our studies.

Results and discussion. The obtained results showed that children with deformation of the spine of the I and II degrees at the age of 7-10 years had a reduced functional state of the spine by 3.38 times compared with this indicator in practically healthy peers (in terms of displacement of the spine forward from sitting position); reduced statistical power endurance of the back muscles by 32.25% compared to this indicator in students without spinal pathology; reduced statistical endurance of the abdominal muscles by 28.0%, as well as children with deformation of the spine of the I and II degrees at the age of 7-10 years lagged in the dynamic force endurance of the abdominal muscles on 24.23%.

The next step was to study the status of muscular corset in children aged 7-10 years with deformation of the spine of the I and II degrees, depending on the sex of children. Due to the functional state of the spine, boys aged 7-10 years with spinal deformation were 2.5 times less likely than healthy peers, and girls showed the decrease of the same indicator by 4.91 times.

By static strength of endurance muscle of the back, the boys with deformation of the spine at the age of 7-10 years were inferior from practically healthy boys to 43.92%, girls – 18.54%. The static endurance strength of abdominal muscle in boys with spinal deformity was lower compared to control by 42.45%, in girls with scoliosis it was by 14.35% down. The dynamic strength of abdominal muscle endurance in boys aged 7-10 years with the deformation of the spine of the I and II degrees lower than the control indicators by 24.09%, and girls with the same pathology had decreased indicators by 24.27%.

Conclusions. Thus, an assessment of the functional state of the muscular corset in children aged 7-10 years with the deformation of the spine of the I and II degrees, which showed that boys and girls with this condition lagged behind from practically healthy peers in the movement of the spine forward from the position of sitting, in the strength of the muscles of the back and muscles of the abdominal press, as well as the lifting of the body from a lying position for 30 seconds. This lag depends on both the sex of the child and the indicator that characterizes the physiological state of the muscular corset. The tendency of these indicators changes depending on the age (from 7 up to 10 years inclusive). Therefore, the next stage was the conduct of a study of the functional state of the muscular corset in children aged 11-14 years with deformation of the spine of the I and II degrees.

Key words: 7-10 year-old children, scoliosis, strength endurance, muscles of abdominal press, dynamic power endurance of muscles.

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

Стаття надійшла 23.03.2019 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs04.04.255

УДК 57.084.1+599.323.45

Земляний О. А.

ДЕЯКІ ОСОБЛИВОСТІ ВИВЕДЕННЯ СВИНЦЮ З ЕКСКРЕЦІЯМИ ЛАБОРАТОРНИХ ЩУРІВ В УМОВАХ ЕКСПЕРИМЕНТУ

Дніпропетровська медична академія, Дніпро, Україна

alex.dnipro@i.ua

У статті розглядається проблематика впливу техногенного забруднення на організм дрібних ссавців. Наводяться результати експерименту зі штучного введення небезпечного токсичного елемента – свинцю – в організм лабораторних щурів. Отримання результатів щодо конкретних закономірностей екскреторного виведення токсиканту свинцю з організму щурів після його перорального надходження під час експерименту, а також визначення концентрацій полютанту та встановлення кількості, яка виводиться з організму тварин упродовж експерименту, закономірності цього процесу, дослідження відсотка полютанту, що виводиться з організму тварин, відносно об'єму його надходження – головна мета дослідження. У ході проведеного експерименту, було використано дві групи тварин, одна з яких була експериментальною, а друга – контрольною.

Динаміка виведення мікроелемента з організмів щурів має вигляд хвилеподібної кривої з декількома піками значень, що характерно насамперед для тварин дослідної групи. Показники кількості Pb тварин домінують над аналогічними показниками щурів контрольної групи, що цілком логічно в умовах надходження в їх організм значних доз полютанту. Із метою встановлення відсотка Pb, який виводиться з екскреціями, було розраховано такий показник, де за 100% приймався показник, що надходив до організму кожної тварини (5,9 мг у середньому). Відсоток виведення мікроелемента з екскреціями з організму дослідних тварин є відносно незначним і не перевищує 2,5%. Зафіксовані два піки найбільшого відсотка виведення Pb з екскреціями, що повністю збігається з показниками максимальної концентрації полютанту та кількості його виведення з екскреціями. Кореляція з показниками концентрацій мікроелемента в екскреціях висока та складає $r=0,98$. Відсоток Pb, який виводиться за добу з екскреціями, не є значним. Усі інші об'єми цього мікроелемента, що надходили до організму тварин під час експерименту, або виводяться з із сечею, або накопичуються в організмі тварин, насамперед у нирках і печінці.

Ключові слова: свинець, виведення, екскреції, концентрація, кореляція.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дослідження проведені в рамках наукової теми кафедри медичної біології, фармакогнозії та ботаніки «Біологічні основи морфогенезу органів та тканин під впливом мікроелементів та ультрамікроелементів в експерименті» (анатомо-експериментальне дослідження), ДЗ «ДМА МОЗ України».

Вступ. Для України, як і для всього світу, проблема забруднення навколишнього середовища залишається однією з найбільш важливих та актуальних проблем сучасності [4]. Серед найбільш небезпечних забруднювачів природи та її об'єктів присутні важкі метали, які у великій кількості надходять у навколишнє середовище, передусім внаслідок промислової діяльності [3]. Токсиканти, поширюючись серед усіх ланок природного середовища, проникають і накопичуються як у тваринних об'єктах, так і в людському організмі. Це становить значну небезпеку для здоров'я людини [1, 11]. Останнім часом глобальне забруднення природного середовища призвело до необхідності організації системи контролю за його станом – екологічного моніторингу, однією з головних проблем якого є вибір оптимальних індикаторів, чутливих до тих або інших полютантів [3], а також показників, за якими можна судити про стан об'єкта дослідження. Найбільш відповідними для таких досліджень є мишоподібні гризуни – одні з небагатьох ссавців, що живуть у зонах промислового забруднення [2]. Саме тому вони були обрані для проведення експерименту.

Свинець є одним із найбільш небезпечних для живого організму мікроелементів. Щорічно в навколишнє середовище у вигляді силікатного пилу, ґрунту, вулканічного диму, випаровувань лісів, метеоритного пилу потрапляє до 210 тис. тонн свинцю. Техногенними джерелами є вихлопні гази двигунів, стічні води, пил, який розсіюється під час роботи

машин і механізмів. У світовий океан щорічно надходить до 460 тис. тонн свинцю. Також він застосовується у виробництві кабелів, у хімічному машинобудуванні, для одержання тетраетилсвинцю і свинцевих пігментів, як компонент різноманітних сплавів [1]. Свинець і його оксиди застосовуються у виробництві акумуляторів. Багато сполук свинцю використовуються для виготовлення фарб, зокрема свинцевого білила. Крім того, оксид свинцю (II) застосовується у виробництві скла, глазурі, емалі, оліфи; у гумовій промисловості та у виробництві сірників [1].

Свинець – це токсикант, який не має визначеної біологічної ролі, але може накопичуватися в організмі тварин і людини [14]. Його хронічне надходження в організм призводить до суттєвих незворотних порушень сперматогенезу [14] й естрального циклу, глибоких дегенеративних змін у фолікулярному апараті, деформації зародка і спонтанних абортів у тварин. Цей токсичний елемент здатний уражати центральну та периферичну нервові системи, кістковий мозок [8, 15], кров, судини, генетичний апарат клітин, має гонадо- й ембріотоксичну дію. Дія свинцю на кровотворення пов'язана з його впливом на ферментативні процеси [1, 5, 12]. У разі внутрішньовенної ін'єкції Pb первинно відкладається в кістках, печінці та нирках [2], але міцно втримується тільки в кістковій тканині. Свинець тісно пов'язаний з обміном у кістковій тканині [1].

Із сечею виводиться близько 5-10% харчового раціону Pb, що може служити непрямою вказівкою на рівні надходження його в організм. Середній вміст елемента в сечі становить у середньому 0,044 мг/добу. Свинець, що виявляється в калі, є переважно часткою елемента, що не всмокталася, однак деяка частина його виділяється із жовчю [12]. Вміст Pb у калі загалом відповідає надходженню його з їжею [1]. Виділення з калом характерне для важких металів. Особливості та механізми цього процесу до кінця не вивчені. Виведення свинцю, наприклад, істотно збільшується після збільшення в раціоні білкових продуктів. Добове надходження свинцю в організм людини становить 20-400 мкг. Близько 90% свинцю, який надходить в організм, потрапляє з продуктами харчування рослинного походження; інше – з водою й атмосферним повітрям. Найбільш чутливі до отруєння свинцю і його сполуками собаки й коні; помірно – кішки та кролики; малочутливі – морські свинки, барани, кози; найбільш стійкі – пацюки, миші, птахи [1].

Мета досліджень – отримання результатів щодо конкретних і чітких закономірностей екскреторного виведення небезпечного токсичного мікроелемента – свинцю – з організму лабораторних щурів після його перорального надходження під

час хронічного експерименту – головна мета дослідження. Визначення концентрацій політванту, що досліджується, та встановлення кількості свинцю, яка виводиться з організму тварин упродовж експерименту. Закономірності цього процесу, дослідження відсотка небезпечного політванту, який виводиться з організму тварин, відносно об'єму його надходження.

Матеріал та методи дослідження. У ході проведеного експерименту, тривалість якого становила 16 днів, було використано 2 групи тварин, одна з яких була експериментальною, а друга – контрольною. Всі тварини обох груп були поміщені в окремі клітки з однаковими умовами перебування. 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).

Тварини як контрольної, так і експериментальної групи були одного віку (близько трьох місяців), однієї статі (самці) й одержували однакову їжу. Щодня у тварин збиралися екскременти та замінювалася підстилка із фільтрувального паперу, у яку збиралася сеча за минулу добу. Кожній тварині експериментальної групи вводилася своя, індивідуальна доза Pb, розрахована залежно від ваги цієї тварини, але однакова добова доза для всіх експериментальних тварин.

У книзі «Вредные химические вещества. Неорганические соединения элементов I – IV», (Бандман, 1988) зазначені летальні дози Pb для білих щурів. Нами була взята половина зазначеної дози, тобто напівлетальна (30 мг/кг). Розрахунок конкретних концентрацій для свинцевого розчину проводився згідно з такими формулами:

а) знаходимо атомну масу солі свинцю:

$$\text{Pb}(\text{NO}_3)_2 = 207,2 \cdot (14,007 + 15,99 \cdot 3) \cdot 2 = 331,15$$

б) дізнаємося, скільки солі потрібно взяти, щоб отримати 30 мг політванту:

$$48 \text{ мг солі (30 мг/кг Pb)}$$

в) встановлюємо, яку концентрацію солі свинцю необхідно взяти на вагу кожного піддослідного щура, виходячи з його ваги.

Як результат, ми отримали свинцевий розчин, який додавали в їжу експериментальній групі щурів. Всі зібрані під час експерименту екскременти та фільтрувальний папір із сечею були оброблені для подальших досліджень у лабораторних

умовах. Упродовж експерименту проводилося постійне зважування кожної тварини. Була розрахована кількість Pb, яка кожен добу вводилася щурам дослідної групи, оскільки відома концентрація, що вводилася (30 мг/кг), та вага щура. У середньому такий показник становить 5,9 мг. Визначення кількості мікроелемента проводили на атомно-абсорбційному спектрофотометрі AA-30 виробництва фірми «Карл Цейс Йена». Об'єми виведення Pb з екскреціями тварин дослідної групи визначалися з урахуванням відомостей про об'єми самих екскрецій за добу та концентрації у них Pb. Статистична обробка всього отриманого матеріалу проводилася за стандартними методиками в пакеті програм «STATISTICA 6.0» і Excel. Визначалося середнє значення і стандартне відхилення. Розраховувався коефіцієнт кореляції (r) між показниками.

Результати дослідження. У ході проведення досліджень кожен добу збиралася вся кількість екскрецій від кожної тварини, як із контрольної групи, так і з групи тварин, які отримували Pb з їжею. Оскільки всі тварини, хоч і були однакового віку та приблизно однакової ваги, все ж таки мали деякі відмінності у цьому показнику, з метою отримання найбільш достовірних і показових даних кількість екскрецій перераховувалася з розрахунку на 1 г ваги тіла кожної тварини, що дало можливість статистично достовірно порівнювати ці показники – як для цього дослідження, так і для інших досліджень, подібних за спрямуванням [6, 7].

Було встановлено конкретні об'єми екскрецій у тварин дослідної та контрольної групи, визначено концентрації як свинцю, так і інших мікроелементів, а також встановлені кореляційні зв'язки між різними компонентами токсичного забруднення та свинцем. Під час дослідження були визначені концентрації деяких найбільш поширених мікроелементів, біогенних і токсичних. З метою встановлення можливого кореляційного зв'язку Pb з різними мікроелементами був розрахований відповідний коефіцієнт в екскреціях тварин обох груп [7].

Також було розраховано об'єми виведення мікроелементів з організму тварин із екскреціями з розрахунку на 1 г ваги тіла тварини (**рис. 1**) упродовж дослідження. Таку можливість дає знання кількості екскрецій, які виділяються за добу, та показники концентрацій у них відповідного мікроелемента для кожної окремої тварини [7].

Динаміка виведення мікроелемента з організмів щурів має вигляд хвилюватої кривої з декількома піками значень, що характерно насамперед для тварин дослідної групи, які цікавлять нас найбільше. Загалом показники кількості Pb дослідних тварин домінують над аналогічними показниками щурів контрольної групи, що цілком логічно в

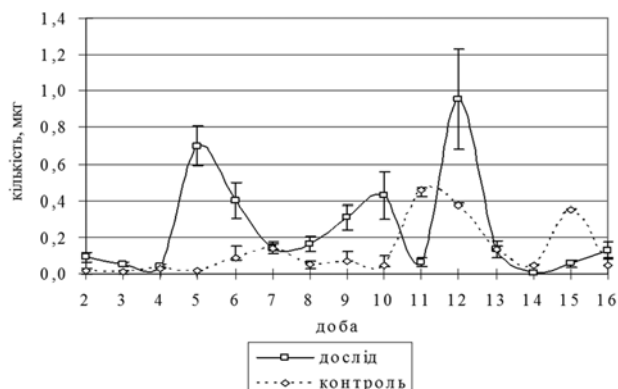


Рис. 1. Динаміка виведення Pb з екскреціями тварин в умовах експерименту, мкг (на 1 г ваги тіла тварини)

умовах надходження в їх організм значних доз поллютанту.

Перший пік кількості Pb у тварин дослідної групи припадає на 5 добу експерименту – 0,7 мкг на 1 г ваги тіла. Потім відбувається значне зниження та поступове збільшення показника до 0,4 мкг на 10 добу, чергове різке зниження до мінімальних значень (0,1 мкг) на 11 добу та повторне збільшення майже до 1,0 мкг на 12 добу, після чого спостерігається також різке зниження показника до кількох тисячних мкг. У тварин контрольної групи показники мають два піки збільшення, на 11 та 15 добу, але значення не перебільшують 0,4 мкг.

Для встановлення чинників, які найбільше впливають на кількість Pb, що виводиться за добу з екскреціями тварин, була досліджена кореляція між цим показником і показниками концентрацій мікроелемента і кількості самих екскрецій за добу. Кореляція кількості Pb, що виводиться за добу, з кількістю самих екскрецій повністю відсутня у дослідних тварин і простежується незначною мірою у тварин контрольної групи ($r = 0,55$). Натомість кореляція кількості Pb, що виводиться за добу з екскреціями, з його концентрацією в екскреціях дуже значна. Так, у контрольних тварин вона складає $r=0,90$, а у дослідних – $r=0,98$, що досягає майже 100%.

Із метою встановлення відсотка Pb (як мікроелемента, що штучно вводився в організм щурів), який виводиться з екскреціями, було розраховано такий показник (**рис. 2**), де за 100% приймався показник, що надходив до організму кожної тварини (5,9 мг у середньому).

Відсоток виведення мікроелементу з екскреціями з організму дослідних тварин є відносно незначним і не перевищує 2,5%. За досліджений період показник змінюється в достатньо широких межах протягом експерименту. Зафіксовані два піки найбільшого відсотка виведення Pb з екскреціями.

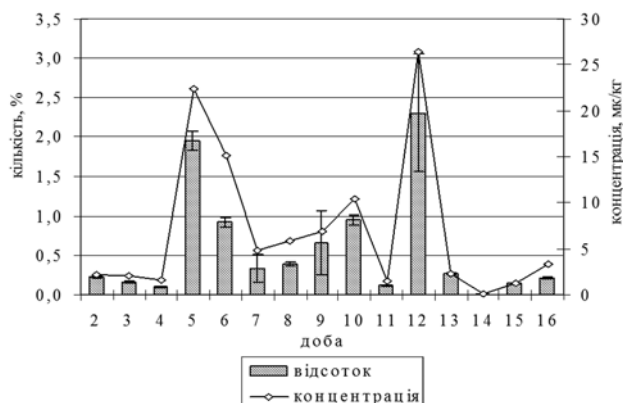


Рис. 2. Відсоток виведення Pb з організму тварин в умовах досліджу

Це 5 та 12 доба, що повністю збігається з показниками максимальної концентрації полютанту та кількості його виведення з екскреціями, що помітно на рис. 2. На 6 та 10 добу кількість виведеного токсиканту з екскрементами досягає біля 1%, в інший час знижується до 0,2–0,3%. Кореляція з показниками концентрації мікроелемента в екскреціях надзвичайно висока та складає $r=0,98$, що чітко помітно на рис. 2.

Обговорення отриманих результатів. Отримані результати свідчать про те, що на кількість виведення Pb у дослідних тварин в умовах нашого експерименту впливає переважно тільки рівень концентрації мікроелемента в екскреціях, а не кількість тих же екскрецій. Це може свідчити про адаптаційні процеси, які дозволяють збільшити об'єми виведення токсиканту шляхом збільшення його концентрації в екскреціях [6, 7].

Отримана інформація дає уявлення про об'єми надходження мікроелементів у навколишнє середовище, наприклад, у ґрунт, з екскреціями тварин. Таким чином, експериментальним шляхом можна встановити та розрахувати об'єми надходження Pb та інших мікроелементів за рік або будь-який інший період часу у природне середовище [9].

Загалом відсоток Pb, який виводиться за добу з екскреціями, не є значним. Усі інші об'єми цього мікроелемента, які надходили до організму тварин під час експерименту, або виводяться з організму із сечею [1], або накопичуються безпосередньо в організмі тварин, різних органах і тканинах, насамперед у нирках і печінці [10, 11].

Висновки. Таким чином, проведені дослідження встановили, що показники виведення свинцю з екскреціями за добу у дослідних тварин домінують над аналогічними показниками тварин контрольної групи, що цілком логічно в умовах його штучного надходження в організм щурів саме піддослідної групи. На кількість виведення токсиканту Pb за добу в умовах нашого експерименту впливає переважно тільки концентрація мікроелемента в екскреціях (у контрольних тварин $r=0,90$, а у дослідних – $r=0,98$), але не кількість тих самих екскрецій.

Відсоток виведення мікроелемента з екскреціями з організмів дослідних тварин є відносно незначним і не перевищує 2,5%. За дослідний період показник змінюється в достатньо широких межах упродовж експерименту. Частина токсиканту виводиться з організму тварин із сечею, але значна кількість накопичується в організмі.

Перспективи подальших досліджень. Подальші дослідження дають можливість встановити об'єми виведення не тільки небезпечних токсикантів, але і будь-якого іншого мікроелемента з екскреціями тварин, в організм яких він надходив штучним шляхом у визначених дозах в умовах експерименту. Перспективним є проведення подібних дослідів щодо виведення із сечею, завдяки чому можна буде отримати уявлення про реальну ситуацію із виведенням і накопиченням мікроелемента в організмі тварин у різних органах і тканинах. Такі дослідження можна екстраполювати на людину, розраховувати об'єми виведення з організму різними шляхами та накопичення в організмі небезпечних мікроелементів, що дасть можливість не застосовувати інші методи, травматичні та небезпечні.

References

1. Bandman AA, Gudzovskyy GA, Dubeykovskaya LS. Vrednye khymicheskiye veshchestva. Neorganicheskiye soedyneniya elementov I–IV grupp [Harmful chemicals. Inorganic compounds of elements I–IV groups]. Leningrad: Khimiya, 1988. 521 p. [Russian]
2. Vepryuk YuM. Vplyv ksenobiotykv na funktsiyi nyrok statevonezriylykh ta statevozriylykh shchuriv [The influence of xenobiotics on renal function of the sexually immature and mature rats]. Bukovynskyi medychny visnyk. 2009; 13; 4: 53–7. [Ukrainian]
3. Gygyenycheskiye kryteryi sostoyaniya okruzhayushchey sredy. 3. Svynets [Hygienic criteria for the state of the environment. 3. Lead]. Sovmestnoe yzdanye Programmy OON po okruzhayushchey srede y Vsemyrnoy organizatsyy zdoravookhraneniya. Zheneva: VOZ; 1980. 193 p. [Russian]
4. Dobrovolsky VV. Geografiya mykroelementov. Globalnoe rasseyaniye [The geography of trace elements. Global scattering]. Moskva, 1983. 272 p. [Russian]
5. Dmytrukha NM, Lugovskyy SP, Lagutina OS. Kharakterystyka imunotoksichnoyi diyi spoluk svyntsyu z mikro- ta nanochastyinkamy [Characterization of immunotoxic action of lead compounds with micro- and nanoparticles]. Suchasni problemy toksykologiyi, kharchovoyi ta khimichnoyi bezpeky. 2014; 1–2(64–65): 59–66. [Ukrainian]

6. Zemlianoy OA. Deyaki osoblyvosti vyvedennya kadmiyu z ekskretsiyamy laboratornykh shchuriv v umovakh eksperymentu [Some features of the removal of cadmium from the excrements of laboratory rats under experimental conditions]. *Biologichnyy Visnyk Melitopolskogo derzhavnogo pedagogichnogo universytetu imeni Bogdana Khmelnytskogo*. 2014; 4(3): 55–69. [Ukrainian]
7. Zemlianoy OA. Vplyv svyntsyu na deyaki pokaznyky ekskretsiy laboratornykh shchuriv v umovakh eksperymentu [Lead Effects on Some Excretion Indicators of Laboratory Rats under Experimental Conditions]. *Ukrainian journal of medicine, biology and sport*. 2018; 3(1/10): 258–63. [Ukrainian] <https://doi.org/10.26693/jmbs03.01.258>
8. Lugovskyy SP. Morfo-funktsionalna kharakterystyka golovnoho mozku shchuriv pry khronichnomu vplyvi na organizm malykh doz svyntsyu [Morpho-functional characteristics of rats' brain in case of chronic effects on the body of small doses of lead]. *Sovremennye problemy toksykologyy*. 2005; 3: 36–43. [Ukrainian]
9. Pakhomov AE. Sredoobrazuyushchaya funktsyya mlekopytayushchykh kak estestvennaya agrotekhnologyya v pryrodnykh ekosystemakh y ykh yspolzovanye [The environment-forming function of mammals as a natural agrotechnology in natural ecosystems and their use]. *Visnyk Dnipropetrovskogo universytetu. Biologiya*. 2000; 8(1): 3–8. [Russian]
10. Trakhtenberg IM, ta in. Porivnyalna kharakterystyka nefrotoksychnykh effektiv rtuti i svyntsyu pry yikh tryvaliy diyi na organizm shchuriv riznogo viku [Comparative characteristic of nephrotoxic effects of mercury and lead in their long-term effects on the body of rats of different ages]. *Aktualni problemy transportnoyi medytsyny*. 2006; 2: 26–33. [Ukrainian]
11. Trakhtenberg IM. *Knyga pro otruty ta otruyennya. Narysy toksykologiyi* [A book on poisons and poisoning. Essays on toxicology]. Per z ros. Ternopil: TDMU; 2008. 364 p. [Ukrainian]
12. Castellino N, Colicchio G, Rossi A. *Folia Med.* ... Technicon Symp, New York–London, 1965. p 285-90.
13. Fioresi M, Simoes MR, Furieri LB, Broseghini-Filho GB, Vescovi MVA, Stefanon I, Vassallo DV. Chronic lead exposure increases blood pressure and myocardial contractility in rats. *PLoS One*. 2014; 9 (5): e96900. PMID: PMC4026242. doi: 10.1371/journal.pone.0096900
14. Wang L, Xun P, Zhao Y, Wang X, Qian L, Chen F. Effects of lead exposure on sperm concentrations and testes weight in male rats: a meta-regression analysis. *J Toxicol Environ Health A*. 2008; 71 (7): 454–63. PMID: 18306093. doi: 10.1080/15287390701839331
15. Gidlow DA. Lead toxicity. *Occupational medicine*. 2004; 54: 76–81. doi: 10.1093/occmed/kqh019
16. Mameli O, Caria MA, Metis F, Solinas A, Tavera C, Ibba A, et al. Neurotoxic effect of lead at low concentrations. *Brain Research Bulletin*. 2001; 55 (2): 269-75. PMID: 11470326. doi: 10.1016/S0361-9230(01)00467-1

УДК 57.084.1+599.323.45

НЕКОТОРЫЕ ОСОБЕННОСТИ ВЫВЕДЕНИЯ СВИНЦА С ЭКСКРЕЦИЯМИ ЛАБОРАТОРНЫХ КРЫС В УСЛОВИЯХ ЭКСПЕРИМЕНТА **Земляной А. А.**

Резюме. В статье рассматривается проблематика влияния техногенного загрязнения на организм мелких млекопитающих. Приводятся результаты эксперимента по искусственному введению токсичного элемента – свинца – в организм лабораторных крыс. Получение результатов по закономерностям экскреторного выведения свинца из организма крыс после его перорального поступления, определение концентраций поллютантов и установление количества, которое выводится из организма животных в течение эксперимента, закономерности данного процесса, исследование процента поллютанта, который выводится из организма животных, относительно объема его поступления – главная цель исследования. В ходе проведенного эксперимента были использованы экспериментальная и контрольная группы животных.

Динамика выведения микроэлемента из организмов крыс имеет вид кривой с несколькими пиками значений, что характерно, прежде всего, для экспериментальных животных. Показатели количества Pb у них доминируют над аналогичными показателями крыс контрольной группы, что вполне логично в условиях поступления в организм значительных доз поллютанта. С целью установления процента Pb, который выводится с экскрециями, был рассчитан такой показатель, где за 100% принималось количество, поступающее в организм каждого животного (5,9 мг в среднем). Процент вывода микроэлемента с экскрециями из организма животных не превышает 2,5%. Зафиксированы два пика максимального процента вывода Pb с экскрециями, что полностью совпадает с показателями максимальной концентрации поллютанта и количеством его выведения с экскрециями. Корреляция с показателями концентраций микроэлемента в экскрециях составляет $r=0,98$. Процент Pb, который выводится за сутки с экскрециями, не является значительным. Все остальные объемы этого микроэлемента, которые поступали в организм животных, либо выводятся из организма с мочой, либо накапливаются непосредственно в организме животных, в различных органах и тканях, прежде всего в почках и печени.

Ключевые слова: свинец, вывод, экскреции, концентрация, корреляция.

UDC 57.084.1+599.323.45

Some Aspects of Lead Exclusion with Excrements from Laboratory Rats in the Experimental Conditions

Zemlianyi O. A.

Abstract. Contamination of the environment is one of the most important challenges of today's world. Heavy metals are considered to be the most dangerous environmental contaminants. Lead (Pb) is one of the most toxic elements for living organisms. Chronic intake of lead causes numerous severe irreversible disorders.

The purpose of the study was to obtain the results on characteristics of the exclusion of a dangerous toxic element, lead, from the organisms of laboratory rats after its oral administration; to determine the lead amount and concentration excreted from the animal body during the experiment; and to study the parameters of this process, including the percentage of this dangerous pollutant excluded from the body of animals, in relation to the volume of the metal administered.

Material and methods. The duration of the experiment was 16 days. There were two groups of animals: experimental and control. All animals were placed in individual cages with identical conditions of stay. Individual Pb doses were administered to every animal in experimental group, depending on the weight of the animal, but in equal daily dose, in mcg per 1 mg of body weight.

Results and discussion. The volumes of microelements excreted (per 1 g of animal body weight) were calculated. The first peak of Pb excretion in experimental animal was found on the 5th day of the experiment and comprised 0.7 mg per 1 g of body weight. Then there was a decrease in Pb exclusion, and a gradual increase of this index up to 0.4 mcg for the next 10 days. There was a further significant decrease to the minimum values (0.1 mcg) for 11 days and a re-increase to almost 1.0 mcg for 12 days.

The amount of Pb exclusion is mainly affected only by the level of the microelement concentration in the faeces, not the amount of the faeces. In order to determine the percentage of Pb that was excreted, a relative indicator was calculated (where 100% was the amount of Pb that was ingested by each animal (5.9 mg on average). The percentage of microelement removal with faeces from the body of experimental animals did not exceed 2.5%. Two peaks of the highest percentage of Pb excretion were recorded. These were 5 and 12 days, which totally coincided with the maximum concentration of pollutant and the amount of faeces. The correlation with the micronutrient concentration in faeces was extremely high, with $r = 0.98$.

Conclusions. Indicators for the elimination of lead with faeces per day in experimental animals exceeded the same indicators in the control group, which corresponds to the conditions of artificial intake of the metal into the body of the rats in the experimental group. The amount of Pb toxicity per day was more influenced by the concentration of the trace elements in the faeces (in control animals $r = 0.90$, and in the experimental ones $r = 0.98$), but not by the amount of faeces. The percentage of excretion of trace elements from the body of experimental animals was low. The relative indicator varied rather broadly throughout the experiment. Some part of the toxicant was excreted from the body of animals with urine, but significant amount of Pb was accumulated in the body.

Keywords: lead, withdrawal, excretion, concentration, correlation.

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

Стаття надійшла 17.03.2019 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs04.04.261

УДК 612.2 : 616.2 + 796.015.6

Калабухова А. С.

АНАЛІЗ ЗАХВОРЮВАНOSTІ ОРГАНІВ ДИХАННЯ ТА РІВНЯ ФІЗИЧНОЇ АКТИВНОСТІ У ДІТЕЙ МОЛОДШОГО ШКІЛЬНОГО ВІКУ

Сумський державний педагогічний університет імені А.С. Макаренка, Україна

annakat2000@ukr.net

Метою роботи став аналіз взаємозалежності частоти захворюваності органів дихання, параметрів режиму дня та деяких особливостей фізичного навантаження дітей.

У статті проаналізовано думку 304 батьків засобами анкетування, яке дало змогу встановити рівень стану рухової активності їх дітей із урахуванням режиму дня та частоти захворюваності дихальних шляхів.

Визначено низький відсотковий показник дітей, котрі займаються руховою активністю. Встановлено низьку резистентність організму дітей до сезонних інфекційних захворювань верхніх дихальних шляхів.

Засобами статистичного аналізу програмного забезпечення Microsoft Excel була виявлена найпоширеніша структура видів респіраторних захворювань, де найчастішими хворобами органів дихання виступили: запалення горла, гостра респіраторна вірусна інфекція, хронічний бронхіт. Відстежуються спалахи частоти захворювання органів дихання у третьому та п'ятих класах. Встановлена залежність між частотою проявів гострих захворювань дихальної системи та фізичним навантаженням.

Отримані нами показники підтверджують, що зниження рухової активності дітей молодшого шкільного віку супроводжуються зростанням респіраторних захворювань. Необхідність підвищення імунітету засобами фізичних навантажень є неспецифічним, проте діючим засобом для підвищення резистентності організму в умовах фізіологічної незрілості дітей молодшого шкільного віку. Результати нашого дослідження наголошують на необхідності більш детального розгляду проблеми впровадження фізичної корекції для дітей молодшого шкільного віку при розгляді взаємозалежності частоти та структури захворюваності органів дихання, параметрів режиму дня та рівня рухової активності.

Виявлено потребу в розробці програми оздоровчих заходів після перенесених респіраторних інфекцій із урахуванням рівня рухової активності та профілактики можливої гіподинамії.

Ключові слова: діти, рухова активність, захворювання органів дихання, фізичне навантаження, розумове навантаження.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дослідження виконано в рамках науково-дослідної роботи Сумського державного педагогічного університету імені А. С. Макаренка «Адаптаційні реакції організму до ендегенних та екзогенних факторів середовища», № державної реєстрації 0116U008030.

Вступ. Проблема дитячих респіраторних захворювань на сьогоднішній день є однією з провідних у педіатрії [1-6]. Більше 30% дітей, що перебувають у стаціонарі, та близько 50% дітей, котрі лікуються амбулаторно, мають різні форми респіраторних захворювань [7].

Проблему захворюваності дітей України вивчали наступні автори: Левчук К. А., Должикова О. В., Літовка І. Г., Голубовська О. А., Няньковський С. Л., Антипкін Ю. Г., Моїсеєнко Р. О., Печінка А. М. Їх дані свідчать про збільшення відсотку захворюваності органів дихання у дітей дошкільного та шкільного віку.

За результатами досліджень Березовського В. Я. та Літовка І. Г. встановлено, що кількість випадків захворювань системи дихання зросла на 31% [8]. Мельник Х. В. і Матейко Г. Б. встановили, що у 92% дітей із гострими респіраторними захворюваннями діагностовано бактеріальні ускладнення (тонзиллофарингіт - 39,75% випадків; пневмонія - 36,03%; отит - 24,22%) [9].

За даними Центру громадського здоров'я Міністерства охорони здоров'я України протягом першого тижня 2019 року на грип та гострі респіраторні вірусні інфекції (ГРВІ) захворіло 164 453 особи, 57% з яких - діти віком до 17 років.

Збільшення арсеналу лікувальних засобів не завжди приводить до суттєвого покращення ситуації щодо захворюваності органів дихання [10]. Та основним неспецифічним напрямком профілактики й підвищення резистентності організму до вірусних інфекцій являється використання фізичних вправ.

Вивчали позитивний вплив фізичного навантаження наступні автори: Рубан Л. А. (2011), Єпіфанов В. А. (2002), Гнитецька Т. В. (2002), Лещенко І. В. (2007), Клапчук В. В. (1995), Малишевський М. В. (2007), Пешкова О. В. (2000). Провідний фахівець польської школи публічного здоров'я Барбара Войнаровська (B.Woynarowska. Uczniowie z chorobami przewlekłymi. – Warszawa, PZPN. – 2010.) підкреслює у своїй праці, що захворюваність до ГРВІ значуще не впливає на затримку фізичного розвитку таких дітей, але часте захворювання призводить до великої кількості пропущених занять, у тому числі й із фізичного виховання. Саме тому, взаємодія частоти захворюваності органів дихання з рівнем фізичної активності серед дітей 7-11 років і планування згідно зі встановленими особливостями використання реабілітаційних засобів у вигляді різнопланових фізичних навантажень аеробної спрямованості відповідно до стану органів дихання та кровообігу цих дітей – важлива проблема сучасної патофізіології, педагогіки та фізичного виховання.

Здоров'я молодших школярів багато в чому визначається рівнем розвитку якісних сторін їх рухової діяльності – чим стабільніше показники, тим вище рівень розвитку рухових якостей і відповідно рівень функціонування основних систем організму [11 - 13]. Волошко Л. Б. та Ломоносов В. О. наголошують, що провідним фактором у підвищенні рівня фізичного стану є рухова активність, яка повинна перебувати у межах оптимальних величин [14].

Вивченню цього питання присвятили свої роботи: Ільченко А. І. (2009), Москаленко Н. В. (2009), Франків Є. Є. та Григус І. М. (2012), J. F. Sallis, J. J. Prochaska, W. C. Taylor (2000).

Проте все дедалі гостріше постає проблема використання й особливості дозування аеробних навантажень сучасних школярів. Як зазначала Радзівська М. П. у своїх дослідженнях: «Ситуація загострюється через зростаючу популяризацію в дитячому та молодіжному середовищі привабливих видів діяльності, не пов'язаних із руховою активністю (ігрові автомати, комп'ютерні ігри тощо)» [15].

Мета роботи - аналіз взаємозалежності частоти захворюваності органів дихання, параметрів режиму дня та деяких особливостей фізичного навантаження дітей.

Матеріал і методи дослідження. Проведено опитування батьків на базі середньої загальноосвітньої школи І-ІІІ ступенів №1, №13 та навчально-виховного комплексу «Гармонія» (м. Северодонецьк). Опитування проводилось письмово у вигляді анкетування, яке дало змогу встановити фізичне й розумове навантаження дитини протягом

дня та деякі параметри захворюваності органів дихання.

Для статистичного аналізу було використано програмне забезпечення Microsoft Excel; метод середніх величин; коефіцієнт кореляції Пірсона (r), який дозволив встановити ступінь лінійної залежності між двома множинами даних.

Результати дослідження. Показано, що режим сну коливається від 7 до 12 год., серед них 7-8 годин сну має 34,5% дітей, у 64,1% сон займає 9-10 годин та всього 1,3% школярів сплять 11-12 годин. Середня тривалість сну серед учнів 1-5 класів складає 8,88 год. При цих показниках 73,3% батьків вважають кількість годин сну їх дітей достатнім. Відсоток дітей, котрі виконують ранкову гімнастику, склав 23,4%, а 1,7% батьків вважають зайвим виконання ранкової гімнастики своїми дітьми. Серед загартовуючих процедур значна частина батьків обирають загартовування сонцем та повітрям, що складає 67,1 та 67,4 % відповідно. Середня тривалість годин, проведених дітьми на свіжому повітрі щодня - 2,8 год..

Підготовка до занять кожного дня має залежність від класу (рис. 1). У початкових класах деяких шкіл (у першому класі) не завдають домашнього завдання; більша частина першокласників витрачають на підготовку до занять по одній годині щодня.

Основна частина дітей з другого по п'ятий клас витрачають по 2-і години на заняття. 10,2 % дітей усіх класів витрачають у середньому більше ніж 3 години на виконання домашнього завдання. Водночас більшість опитуваних батьків вважають (79,9 %), що рівень розумового навантаження їх дітей помірний та тільки 5,9 % оцінюють розумове навантаження як надмірне.

Аналіз режиму харчування школярів показав, що 53,3 % батьків відмітили 4-разове харчування своїх дітей.

Низький показник заняття спортом при вільному часі у будні дні склав 31,3 % від усіх опитаних.

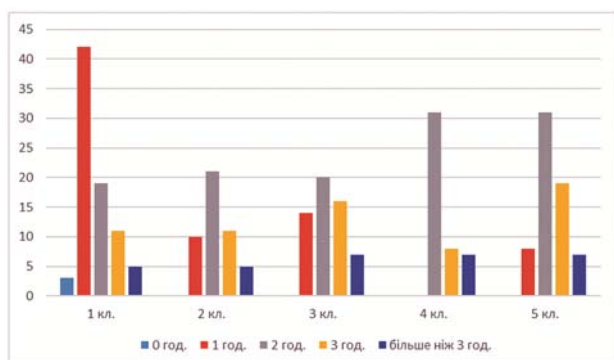


Рис. 1. Кількість годин на підготовку домашнього завдання серед учнів 1-5 класів

Більшість вільного часу сучасних школярів займають: перегляд телевізору – 81,3 %, комп'ютерні ігри – 71,4 % та прогулянки – 67,8 %. Ще нижчий показник рухової активності дітей у вихідні дні. Тільки 18,8 % батьків відмітили відпочинок своїх дітей у вигляді спортивних навантажень. Водночас 71,9 % батьків вважають рівень рухової активності своїх дітей відповідним до їх віку.

Серед 99 батьків, котрі вважають, що рівень рухової активності їхніх дітей не відповідає нормі вказали наступні причини: відсутність інтересу – 53,5 %, через хворобу – 27,3 %, через відсутність належних умов – 14,1 %. 18,2 % батьків не знають чим виявлено зниження рівня рухової активності їх дітей.

На питання щодо відвідування дитини уроків фізичної культури 96,6 % батьків відмітили, що «дитина відвідує всі уроки». Щодо обмеження рухової активності у школі, то батьки у 23,9 % випадків самі вирішують, а 56,5 % схиляються до рекомендацій лікаря. 74 % батькам було важко відповісти коли й як вони обмежують рухову активність своїх дітей.

На жаль, тільки 46,1 % батьків відмітили, що їх дитина займається спортом (13,2 % у школі та 32,9 % поза стінами школи), проти 59,5 % батьків, котрі на питання щодо рухової активності дитини рекреаційної спрямованості проставили пропуск. Серед найпопулярніших видів тренувальних занять дітей молодшого шкільного віку було виявлено: їзда на велосипеді – 60,7 %; плавання – 32 %; танці – 21,3 %; інше – 19,7 %.

Щодо скарг при занятті руховою активністю 83,2 % батьків відмітили, що їх діти не відчувають

ніякого дискомфорту при фізичному навантаженні. При цьому у 5,7 % було відзначено задишку, у 3,1 % - болі чи судоми у ногах, у 11,1% загальна втома та всього лише у 1,1 % дітей виникав кашель.

55,7% батьків на питання про наявність різноманітних травм пов'язаних із руховою активністю відповіли позитивно, серед них: 48,6 % - синці та подрипини; 37,1 % - збиті лікті та коліна; 12,9 % - переломи руки та зап'ястя. 44,3 % дітей не мали ніяких пошкоджень при занятті спортом.

Більшість батьків усвідомлюють важливість та необхідність рухової активності дитини, на що вказує відсотковий розподіл показників серед опитаних (рис. 2), та ведуть відносно здоровий спосіб життя. 81,5 % батьків не палять. Серед курців 93,7 % відмітили, що ніколи не палять у присутності своїх дітей.

Слід зазначити, що на питання «Чи займається хтось у Вашій родині змагальними видами спорту?» та «Чи займається хто-небудь у Вашій родині руховою активністю рекреаційної спрямованості, що вимагає фізичної напруги?» відповіли «так» 18,4 % та 17,2 % батьків відповідно.

У ході дослідження було з'ясовано кількість випадків захворювань органів дихання на рік. Результати показали динаміку зниження кількості випадків захворюваності на одного учня з перших по п'яті класи (табл. 1). Проте протяжність захворювання різко зростає з переходом дітей до п'ятого класу, що може бути викликано різким збільшенням об'єму розумового навантаження, зменшенням рухової активності за рахунок збільшення кількості уроків та більшої витрати часу на виконання домашнього завдання, зниження резистентності організму.



Рис. 2. Відсотковий розподіл думки батьків про роль рухової активності

Таблиця 1 – Частота захворюваності на рік серед 1-5 класів

Клас	Кількість випадків захворювань	Загальна кількість учнів	Середня кількість випадків захворювань на одного учня	Загальна кількість пропущених днів через хворобу
1	205	77	3	396
2	116	46	3	318
3	151	55	3	398
4	104	50	2	315
5	148	64	2	499

Найбільша опірність організму до вірусних інфекцій спостерігається у дітей 9/10 років (4 клас), найменша в учнів 6/7 років (1 клас).

Визначено найбільш сприятливі місяці для вірусних інфекцій (рис. 3). Як видно з діаграми – найважчий період для організму дітей припадає на кінець навчального року: листопад – грудень.

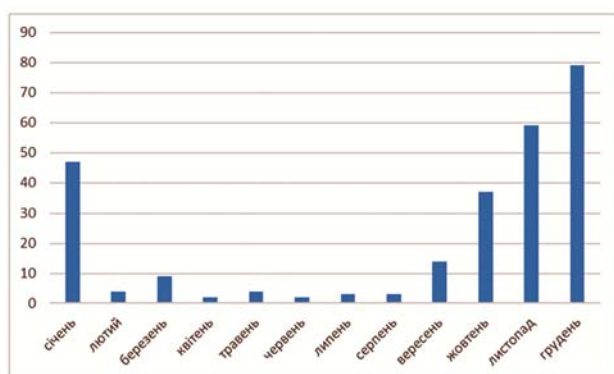


Рис. 3. Частота захворюваності протягом року

Серед 724 випадків захворювання протягом року на 304 учнів, було встановлено, що найчастішими хворобами органів дихання виступали: запалення горла, гостра респіраторна вірусна інфекція, хронічний бронхіт (табл. 2).

При цих показниках ставлення батьків до щеплення досить негативне: 39,2 % не роблять щеплення через низьку якість вакцин в Україні; 21,6 % - вважають непотрібним це робити; 12,6 % - не роблять, бо не знають де зробити; 1,1 % батьків акцентували увагу на брак коштів для вакцин. Тільки 31,7 % батьків вважають за обов'язкове та регулярно проводять заплановане щеплення.

Щодо корисного впливу дихальних вправ чи дихальних методик на стан дитячого організму після перенесених захворювань органів дихання, то 67,1 % батьків знають про позитивний ефект. Водночас вміння виконувати дихальні вправи батьками та дітьми становило 39,1 % та 40,8 % відпо-

Таблиця 2 – Структура захворювання органів дихання серед дітей 1-5 класів (n = 304)

Захворювання	Відсотковий показник
Запалення голосових зв'язок	15,1
Запалення трахеї	5,6
Пневмонія	3
Запалення горлової мигдалини	1
Запалення горла	53,9
Запалення мигдалин	5,3
Гострі бронхіти	6,9
Гостра респіраторна вірусна інфекція	43,8
Хронічні бронхіти	4,6
Бронхіальна астма	0,7
Нежить	57,6
Інше	1,6

відно. Серед бажаних дихальних вправ більшість відсотків респондентів схильються до елементів йоги (33,2 %), статистичних дихальних вправ (23,4 %) та динамічних дихальних вправ (22,4 %).

У ході дослідження був визначений коефіцієнт кореляції найбільш загальної інтерпретації, яка вказує на сильну кореляцію при $p > 0.5$ і слабку кореляцію для $p \leq 0.5$ [16].

Так, виявлено взаємозв'язок між дітьми 6-7 років та часом витраченим на виконання домашнього завдання ($r = 0,3$). У школярів 7-9 років простежувалась низька позитивна залежність між тривалістю сну (год.) та місяцями спалахів захворювання ($r = 0,2$). Аналогічний показник кореляції простежується серед учнів 5-го класу: між часом виконання домашнього завдання та кількістю пропущених днів у школі через хворобу.

У всіх вікових групах є залежність між отриманими травмами при занятті руховою активністю та хворобами дихальних органів ($r = 0,2$).

Обговорення результатів дослідження. Рухова активність являється однією з найважливіших і необхідних умов розвитку людини, котра перебуває у взаємодії із зовнішнім середовищем [17].

У дослідженнях Березовського В. Я. доведено, що недостатність фізичного навантаження є основною причиною високого рівня захворювань легень [8].

Корж Ю. М. та Лук'янова Н. С. у ході своїх досліджень довели, що засоби фізичної реабілітації сприяють позитивним змінам у функціональному стані дитячого організму, що проявляється у зниженні респіраторної захворюваності [18].

За даними дослідження Смал'я Я. А. з'ясовано, що рівень фізичного розвитку дітей старшого дошкільного та молодшого шкільного віку мав тенде-

нцію до зниження їх кількості з високим рівнем фізичного розвитку та збільшенням із середнім [19].

Результати дослідження Радзієвської М. П. та співав. показали, що рівень рухової активності більшості дітей України не відповідає необхідним показникам для забезпечення належного фізичного здоров'я. Кількість дітей котрі виконують ранкову гігієнічну гімнастику склав 8,15 %. Фізична активність у вигляді спортивних занять - 17,05 % вільного часу. Середня тривалість захворювання склала від 4 до 7 днів. Найбільш поширеними хворобами встановлено: запалення мигдалин, голосових зв'язок, бронхів, легень [15].

Результати нашого дослідження частково узгоджуються з вищенаведеними показниками: відсоток спортивного навантаження при вільному часі склав 18,8 %; відсоток дітей виконуючих ранкову гімнастику – 23,4 %; середня тривалість захворювання – 6 днів; найпоширеніша структура захворюваності системи дихання – запалення горла та гостра респіраторна вірусна інфекція.

Таким чином, наші показники підтверджують, що зниження рухової активності дітей молодшого шкільного віку супроводжується зростанням респіраторних захворювань. Необхідність підвищення імунітету засобами фізичних навантажень є неспецифічним, проте діючим засобом для підвищення резистентності організму в умовах фізіологічної незрілості дітей молодшого шкільного віку.

Слід підкреслити, що результати нашого дослідження наголошують на необхідності більш детального розгляду проблеми впровадження фізичної корекції для дітей молодшого шкільного віку

при розгляді взаємозалежності частоти та структури захворюваності органів дихання, параметрів режиму дня та рівня рухової активності.

Висновки

1. За результатами останніх статистичних досліджень хвороби органів дихання посідають перше місце серед патологій внутрішніх органів у дітей молодшого шкільного віку, що становить 80 % усіх захворювань [1-8].
2. Встановлено низький рівень рухової активності серед дітей молодшого шкільного віку як у шкільній (13,2 %), так і позаурочній системі виховання (31,1 %).
3. Результати анкетування батьків показали, що 23,4 % дітей виконують ранкову гімнастику. Слід наголосити, що ми плануємо приділити цьому факту особливу увагу, адже РГ є основною процедурою до змісту якої можна долучити засоби загартовування, тобто неспецифічні засоби корекції і стимуляції опору організму до інфекцій різної етіології.
4. Виявлено потребу в розробці програми оздоровчих заходів для дітей після перенесених респіраторних інфекцій із урахуванням рівня рухової активності.

Перспективи подальших досліджень. Перспективним у подальшій роботі є оцінка фізичного розвитку організму за допомогою комплексу антропометричних показників; визначення рівня рухових якостей за допомогою контрольних вправ тестування рухових якостей.

Для підвищення рухової активності та зміцнення соматичного здоров'я дітей є розробка рекомендацій корекції змісту занять із фізичного виховання для дітей, котрі перенесли гострі респіраторні вірусні захворювання.

References

1. Dudina OO, Tereshchenko AV. Sytuatsiyni analiz stanu zdorovia dytiachoho naselennya. *Visnyk sotsialnoi hihiieny ta orhanizatsii okhorony zdorovia Ukrainy*. 2014; 2: 49-57. [Ukrainian]
2. Majdannik VG. Suchasni problemi ta perspektivi rozvitku pediatrii v Ukraïni. *Zdorov'ya Ukraïni*. 2006; 19/1 (dodatok): 6-8. [Ukrainian]
3. Marushko YuV, Movchan OS. Sostoyanie mestnogo immuniteta rotoglotki u detej s povtornymi respiratornymi zabolevaniyami. *Zhurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta*. 2014; 2(46): 57-60. [Russian]
4. Monto AS. Occurrence of respiratory virus: time, place and person. *Pediatr Infect Dis J*. 2004; 23: 58-64. <https://doi.org/10.1097/01.inf.0000108193.91607.34>
5. Moiseienko RO, Sokolovska YaI, Kulchytska TK, ta in. Analiz ta tendentsii zakhvoriuvanosti dytiachoho naselennia Ukrainy. *Suchasna pediatriia*. 2010; 3(31): 13–7. [Ukrainian]
6. Yulish EI, Yaroshenko SYa. Chasto boleyushchie deti i taktika pediatri. *Zdorov'e rebenka*. 2013; 6: 70-6. [Russian]
7. Kriuchko TO, Abaturov Ole, Kushnereva TV, Herasymenko OM. *Pediatriia*. Navchalnyi posibnyk. Poltava-Dnipropetrovsk; 2012. 171 s. [Ukrainian]
8. Berezovskyi Vla, Litovka IH. Analiz zakhvoriuvanosti ditei Ukrainy ta mozhlyvi shliakhy polipshennia rivnia yikh zdorovia. *Materialy druhoho mizhnarodnogo sympoziumu «Osvita i zdorovia pidrostaiuchoho pokolinnia»*. Zb nauk prats v 2-kh chastynakh. Za red SV Strashko. K: Alaton, 2018; 2(2): 13–5. [Ukrainian]
9. Melnyk KhV, Mateiko HB. Monitorynh stiikosti bakterialnoi mikroflory do antybakterialnykh preparativ u ditei iz hostryimi respiratornymi infektsiiamy. *Aktualnaia ynfektologiya*. 2018; 6(5): 230-3. [Ukrainian]
10. Zhdan VM, Hurya LI, Babanina MYu. *Zakhvoriuvannia orhaniv dykhannia v praktytsi simeinoho likaria: navch posibnyk dlia likariv-interniv ta likariv-slukhachiv zakladiv pislidyplomnoi osvity*. Poltava: DVNZ UMSA; 2008. 252 s. [Ukrainian]

11. Kovalenko I. Stan zdorovia molodshykh shkoliariv i osoblyvosti vzaiemozviazku fizychnoi pidhotovlenosti ta chastoty zakhvoriuvan. *Moloda sportyva nauka Ukrainy*. 2011; 15(2): 90-4. [Ukrainian]
12. Spirin VK. *Metodika ozdorovitel'noj fizicheskoy trenirovki individual'noj napravlenosti dlya detej shkol'nogo vozrasta: monografiya*. Velikie Luki; 2002. 175 s. [Russian]
13. Frankiv YeE, Hryhus IM. Motyvatsiia rukhovoї aktyvnosti shkoliariv. *Teoriia ta metodyka fizychnoho vykhovannia*. 2012; 6: 15-8. [Ukrainian]
14. Voloshko LB, Lomonosov VO. Chynnyky formuvannia zdorovia doshkilnykiv. *Fizychna reabilitatsiia ta zdoroviazberezhuvalni tekhnolohii: realii i perspektyvy: materialy IV Vseukrainskoi naukovo-praktychnoi konferentsii z mizhnarodnoiu uchastiu, 7 lystopada 2018 r. Hol red LM Rybalko*. Poltava: PoltNTU imeni Yurii Kondratiuka; 2018. p. 217–9. [Ukrainian]
15. Radziivska MP, Knotovich Ya, Radziivskiy PO, Dyba TH, Nesterova TV, Dyba EV. Analiz zalezhnosti stylu zhyttia i deiakikh parametriv zakhvoriuvannosti orhaniv dykhannia ditei 7 – 9 rokiv v Polshchi i na Ukraini. *Pedahohika, psykholohiia ta medyko-biologichni problemy fizychnoho vykhovannia i sportu*. 2013; 10: 60-7. [Ukrainian]
16. Buda A, Jarynowski A. *Life-time of correlations and its applications (volume 1)*. Wroclaw: Wydawnictwo Niezalezne; 2010.
17. Valetska RO, Petryk OI. Mekhanizm dii fizychnoi aktyvnosti na upravlinnia zdorov`iam. *Fizyчне vykhovannia, sport i kultura zdorovia u suchasnomu suspilstvi*. 2014; 2: 35-40. [Ukrainian]
18. Korzh YuM, Lukianova NS. Fizychna reabilitatsiia ditei molodshoho shkilnogo viku z zakhvoriuvanniamy orhaniv dykhannia. *Problemy zdorovia, fizychnoi terapii, reabilitatsii ta erhoterapii: materialy III Vseukrainskoi zaochnoi naukovo-praktychnoi internet-konferentsii*. Eds YaM Kopytina, MO Liannoi. Sumy: Vyd-vo SumDPU imeni AS Makarenka; 2017. p. 115–7. [Ukrainian]
19. Smal YaA. *Formuvannia rukhovoho rezhymu ditei starshoho doshkilnogo viku z vykorystanniam zasobiv narodnoi fizychnoi kultury*: Abstr. PhDr. (Ped). Luts'k; 2017. 20 s. [Ukrainian]

УДК 612.2: 616.2 + 796.015.6

АНАЛИЗ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ И УРОВНЯ ФИЗИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ У ДЕТЕЙ МЛАДШЕГО ШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА

Калабухова А. С.

Резюме. Целью работы стал анализ взаимозависимости частоты заболеваемости органов дыхания, параметров режима дня и некоторых особенностей физической нагрузки детей.

В статье проанализированы мнения 304 родителей средствами анкетирования, которое позволило установить уровень состояния двигательной активности их детей с учетом режима дня и частоты заболеваемости дыхательных путей.

Определен низкий процентный показатель детей, которые занимаются двигательной активностью. Установлена низкая резистентность организма детей к сезонным инфекционным заболеваниям верхних дыхательных путей.

Средствами статистического анализа программного обеспечения Microsoft Excel была обнаружена самая распространенная структура видов респираторных заболеваний, где частыми болезнями органов дыхания выступили: воспаление горла, острая респираторная вирусная инфекция, хронический бронхит. Отслеживаются всплески частоты заболевания органов дыхания в третьих и пятых классах. Установлена зависимость между частотой всплесков острых заболеваний дыхательной системы и физической нагрузкой.

Полученные нами показатели подтверждают, что снижение двигательной активности детей младшего школьного возраста сопровождается ростом респираторных заболеваний. Необходимость повышения иммунитета средствами физических нагрузок является неспецифическим, однако действенным средством для повышения резистентности организма в условиях физиологической незрелости детей младшего школьного возраста. Результаты нашего исследования подчеркивают необходимость более детального рассмотрения проблемы внедрения физической коррекции для детей младшего школьного возраста при рассмотрении взаимозависимости частоты и структуры заболеваемости органов дыхания, параметров режима дня и уровня двигательной активности.

Обнаружена потребность в разработке программы оздоровительных мероприятий после перенесенных респираторных инфекций с учетом уровня двигательной активности и профилактики возможной гиподинамии.

Ключевые слова: дети, двигательная активность, заболевания органов дыхания, физическая нагрузка, умственная нагрузка.

UDC 612.2 : 616.2 + 796.015.6

Analysis of the Respiratory Diseases and the Level of Physical Activity in Primary-School-Age Children

Kalabukhova A. S.

Abstract. This article deals with the results of the survey on the problem of motor activity deficit among primary-school-age children (304 persons). The author established the link between the prevalence of respiratory diseases and the level of physical and mental activity. The body resistance of primary school children to outbreaks of viral infections was shown.

The purpose of this research is to identify and analyze the correlation between the prevalence of respiratory diseases, some elements of day regimen as well as some peculiarities of the physical activity of children.

Material and methods. To collect information we used a psychological verbal method, namely, the questionnaire method, where 304 parents of 6-11 years old children participated. Questionnaires were composed of 41 questions falling into four thematic units: motor activity, mental activity, day regimen and respiratory diseases. Microsoft Office software package was used to process the survey results.

Results and discussion. The analysis of the children's sleep routine showed that only 19% of schoolchildren adhere to the nighttime sleep hygiene norms, namely, 10 hours. The percentage of schoolchildren practicing morning gymnastics was low and comprised 23.4%. Children engaged in sports activities both school and after school hours made up 46.1%. Motor activity took 81.3% of free time hours of primary school children.

The lowest body resistance was observed in 6-7 years old children, specifically, 205 cases of diseases for 77 persons. 10-11 years old children had the highest level of missed class time due to diseases (499 days for 64 children). Outbreaks of infectious diseases occurred from late autumn to early winter. The most common respiratory diseases were: runny nose – 57.6%, sore throat – 53.9%, acute respiratory viral infection – 43.8%, and chonditis – 15.1%. At the same time, only 31.7% of parents made it a priority to do planned vaccination regularly.

Conclusions. The survey data showed a low level of motor activity among primary-school-age children (46.1%) and a high percentage of cases of diseases (84.5%) per annum. The prevalence of diseases was the following: 1-3 cases per year – 61.5%, 4 times and more cases per year were in 23%.

Statistical treatment indicated a weak positive correlation between the duration of night sleep and the months of an outbreak of respiratory diseases. A similar indicator existed between the structures of respiratory diseases and the injuries received during physical activity.

Prospects for further research. Prospect for future work is to estimate the body physical development with the help of the set of anthropometric indicators; and to identify the level of motor qualities using reference tests.

To improve motor activity and strengthen the children's somatic health we offered to develop recommendations to amend physical training content for children who suffered acute respiratory viral diseases.

Keywords: children, motor activity, respiratory diseases, physical activity, mental activity.

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

Стаття надійшла 20.02.2019 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs04.04.268

УДК 612.821

Колесник Ю. І.¹, Шейко В. І.¹, Львов О. С.²

АНАЛІЗ ПОКАЗНИКІВ ВИЩОЇ НЕРВОВОЇ ДІЯЛЬНОСТІ В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД СТУПЕНЯ КОРОТКОЗОРОСТІ

¹Сумський державний педагогічний університет імені А. С. Макаренка, Україна

²Луганський національний університет імені Тараса Шевченка, Старобільськ, Україна

ioliya.sumy@gmail.com

У статті представлені результати дослідження нейродинамічних (функціональна рухливість нервових процесів, латентні періоди сенсомоторних реакцій різної складності, швидкість центральної обробки інформації) і психофізіологічних (увага та короткочасна пам'ять) показників людей з короткозорістю набутої форми. Всі учасники були поділені на 3 групи по 30 осіб в кожній відповідно до слабого, середнього та високого ступеня короткозорості. Виявлено, що більшість досліджуваних показників погіршуються із зростанням ступеня короткозорості. Водночас люди з різним ступенем короткозорості характеризуються специфічними змінами у вищій нервовій діяльності, які можливо є наслідком функціональних перебудов в мозкових структурах, формуванням певної функціональної системи. Загалом, при слабкій короткозорості виявлені найліпші показники нейродинаміки, уваги та пам'яті (крім слухової пам'яті на числа). Для середнього ступеня короткозорості характерним є зниження швидкісних показників уваги при одночасно вищому рівні функціональної рухливості нервових процесів, вищий рівень зорової і слухової пам'яті на слова. Високому ступеню короткозорості відповідають знижені нейродинамічні показники, висока швидкість уваги на фоні найнижчої її якості, знижені рівні обох досліджуваних видів короткочасної пам'яті (крім слухової на числа). За рівнем смислової пам'яті вірогідних відмінностей між групами не виявлено.

Ключові слова: набута короткозорість, сенсомоторні реакції, увага, короткочасна пам'ять, вища нервова діяльність.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дослідження виконано в рамках науково-дослідної роботи Сумського державного педагогічного університету імені А. С. Макаренка «Адаптаційні реакції організму до ендегенних та екзогенних факторів середовища», № державної реєстрації 0116U008030.

Вступ. Необхідно відмітити, що на сьогодні інтерес до вивчення індивідуально-типологічних та

психофізіологічних функцій, їх ролі у становленні як особистісних рис людини, так і її професійних якостей не втрачає своєї актуальності. Від початку XX століття накопичено достатньо даних стосовно онтогенетичного становлення та формування основних властивостей нервової системи та вищих психічних функцій [8, 10, 17], описані їх вікові особливості та прояви в різних галузях життєдіяльності людини: під час навчання, праці чи спортивної діяльності [3, 4, 7, 9]. Ці знання складають основу для розуміння поведінкових реакцій та індивідуальних відмінностей між людьми.

Зважаючи на тенденцію до погіршення здоров'я населення України, не менш важливим є дослідження стану вищої нервової діяльності людини при наявності патологічних процесів чи патологічних станів. Однією із найбільш поширених патологій зорової системи сучасного інформаційно-напруженого суспільства, є короткозорість набутої форми [1, 22]. Вважається, що людина до 80-90% життєво важливої інформації навколишнього середовища сприймає саме через зоровий аналізатор. Створення зорових образів, їх переробка та реакція-відповідь на зоровий сигнал є складним поєднанням нейродинамічних і психофізіологічних процесів [17]. В роботах деяких дослідників показано, що у порівнянні із здоровими людьми, короткозорі люди мають відмінності у діяльності багатьох вісцеральних систем організму [5, 19, 21] і особливості ВНД. Наприклад, показано, що на тлі короткозорості відбуваються зміни у функціонуванні зорово-сенсорної системи [2, 15, 18], часі сенсо-моторного реагування [19], знижуються об'єми короткочасної пам'яті [14] та уваги [6, 13]. Однак, ці дані є фрагментарними, присвяченими в основному окремим віковим періодам або певним значенням короткозорості. Необхідність подальшого дослідження особливостей нервових процесів та психофізіологічних функцій у короткозорих людей і зумовило мету нашої роботи.

Мета роботи – проаналізувати стан вищої нервової діяльності за нейродинамічними та психо-

фізіологічними показниками осіб із набутою короткозорістю у відповідності до ступеня її розвитку.

Матеріал та методи дослідження. В дослідження після отримання Інформованої згоди було включено 90 осіб віком 18-35 років із короткозорістю набутої форми. У відповідності до поставленої мети учасники-волонтери були розділені за ступенем розвитку короткозорості на 3 групи по 30 осіб в кожній: перша – люди із короткозорістю слабого ступеня (до -3 дптр), друга – люди із короткозорістю середнього ступеня (від -3 до -6 дптр), третя – люди із короткозорістю високого ступеня (від -6 дптр). Діагноз «набута короткозорість» та її ступінь встановлювалися лікарем-офтальмологом під час щорічних профілактичних оглядів.

В якості нейродинамічних показників діяльності центральної нервової системи вивчалися рівень функціональної рухливості нервових процесів (ФРНП), час сенсомоторних реакцій різної складності: латентні періоди простої зорово-моторної реакції (ЛП ПЗМР), реакції вибору одного із трьох (ЛП РВ1-3) та двох із трьох (ЛП РВ2-3) сигналів, а також швидкість центральної обробки інформації (ШЦОІ), що розраховується як різниця часу між ЛП РВ2-3 та ПЗМР. Тестування проведено згідно методики визначення індивідуальних нейродинамічних властивостей ВНД людини М. В. Макаренка за допомогою комп'ютерної системи «Діагност-1» [10].

Дослідження психофізіологічних особливостей короткозорих осіб проводилось у напрямку вивчення основних показників уваги та короткочасної пам'яті. Нами була використана загальноприйнята психодіагностична методика «Коректурна проба» Б. Бурдона-Я. Анфімова. Для кількісної та якісної оцінки властивостей уваги визначались: загальна кількість переглянутих знаків, кількість вірно закреслених знаків та допущених помилок, коефіцієнт точності, показник загальної продуктивності, об'єм зорової інформації, швидкість переробки інформації, темп роботи, рівень концентрації уваги. Дослідження проводилось серіями завдань: 1 серія завдань – викреслювання літер (звичайний режим); 2 серія завдань – зміна літер для викреслювання (рівень уваги на фоні внутрішнього гальмування). Оцінка короткочасної пам'яті відбувалась за результатами відповідних тестів в напрямку визначення обсягів пам'яті (зорової, слухової, смислової) на різний стимульний матеріал (слова та цифри), відтворений за короткий проміжок часу (30 секунд) [15].

Усі досліді проводили у відповідності до Конвенції Ради Європи «Про захист прав людини і людської гідності в зв'язку з застосуванням досягнень біології та медицини: Конвенція про права

людини та біомедицину (ETS № 164)» від 04.04.1997 р., і Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації (2008 р.). Кожен пацієнт підписував інформовану згоду на участь у дослідженні і вжиті всі заходи для забезпечення анонімності пацієнтів.

Тестування проводилося в періоди оптимального рівня фізіологічних функцій – вівторок, середа, четвер, з 09.00 до 12.00 години. Отримані цифрові дані оброблено статистично методами варіаційної статистики за допомогою пакету програм Microsoft Excel. Результати представлені у вигляді $M \pm m$. Вірогідними відмінностями між вибірками вважалися при $p < 0,05$ t-критерія Стьюдента.

Результати дослідження та їх обговорення.

Необхідно відмітити, що при порівняльному аналізі груп осіб із короткозорістю різного ступеня, за вихідний рівень було взято значення параметру ($M \pm m$), встановленого для осіб із слабким ступенем короткозорості (група-порівняння).

За результатами вивчення нейродинамічних показників, що представлені в **табл. 1**, не виявлено вірогідних відмінностей між групами осіб із різним ступенем короткозорості за часом ЛП простої зорово-моторної реакції, але відмічається тенденція до збільшення цього показника зі зростанням ступеня короткозорості (при середньому ступені на 3,2%, при високому – на 5,3%), у порівнянні із даними осіб зі слабким ступенем набутої короткозорості.

Час латентного періоду складних зорово-моторних реакцій (РВ 1-3 та РВ 2-3) достовірно збільшується: в групі осіб із середнім ступенем короткозорості на 10% та 11,7%, із високим ступенем – на 11,4% та 19% відповідно.

Рівень функціональної рухливості нервових процесів є дещо вищим при середній короткозорості (час проходження тесту менший на 1,1 с), при високій – нижчим (час проходження тесту більший на 4,8 с), від значень осіб із слабкою короткозорістю.

Таблиця 1 – Нейродинамічні показники осіб із набутою короткозорістю

Показник	Набута короткозорість		
	Слабкий ступінь (n=30)	Середній ступінь (n=30)	Високий ступінь (n=30)
ПЗМР, мс	264,76±6,67	273,33±6,33	278,89±5,31
ЛП РВ 1-3, мс	368,57±6,70	405,42±6,52*	410,56±6,39*
ЛП РВ 2-3, мс	361,90±5,73	404,17±6,23*	430,56±5,42*
ФРНП, с	70,8±0,8	69,7±1,2	75,6±1,1*
ШЦОІ, мс	97,1±6,13	130,8±6,24*	151,6±5,31*

Примітка: * – вірогідні відмінності у порівнянні із слабким ступенем короткозорості ($p < 0,05$).

Показник ШЦОІ серед осіб із середнім та високим ступенем короткозорості є достовірно більшим, ніж в групі-порівняння (на 34,7% та 56% відповідно).

Показники уваги осіб із набутою короткозорістю слабого, середнього та високого ступенів представлені в **табл. 2**.

Із наведених у **таблиці 2** даних слідує, що у порівнянні із даними осіб зі слабким ступенем короткозорості при виконанні Завдання 1 (звичайні умови тестування) при середній та високій короткозорості прослідковується зниження кількісних характеристик уваги. Так, об'єм зорової інформації, що залежить від кількості обробленого зорового матеріалу (S та M), виявився меншим в групах осіб із середнім та високим ступенем короткозорості на 19,8% та 9,5% відповідно, а показник загальної розумової продуктивності – на 20% та 10,8% відповідно. Якісні характеристики уваги також виявилися гіршими: кількість допущених помилок при середній короткозорості була вища на 18%, а при високій короткозорості – у 2,4 рази. Швидкість переробки інформації та темп роботи знижені відносно рівня осіб із слабким ступенем короткозорості на 20% і 19% при середньому ступені та на 11% і 9,5% при високому ступені короткозорості відповідно. Треба відмітити, що вірогідні відмінності за показником точності роботи не встановлені для осіб із різним ступенем короткозорості, але прослідковується тенденція до зниження його значень при високій короткозорості. Рівень концентрації уваги, який є інтегральним показником та відображає взаємодію складових процесу уваги (S, M, n), також незначно нижчий за значення осіб із слабкою короткозорістю при середній (на 0,7%) та високій (на 2,8%) короткозорості.

За результатами виконання Завдання 2 (увага на фоні процесів внутрішнього гальмування) слід відмітити, що в групах осіб з різним ступенем короткозорості досліджувані показники уваги зазнали специфічних змін. Так, при середній короткозорості виявлено зниження всіх параметрів уваги, зокрема, Q – на 7,2%, V – на 7,7%, T – на 7%, P – на 10%, а кількість помилок зросла у 2 рази. Тому точність роботи (A) та концентрація уваги (КУ) знизилися в цій групі на 3% та 6,6% відповідно (у порівнянні зі слабким ступенем короткозорості). В групі осіб із високим ступенем короткозорості виявлено зростання кількісних (Q – на 4,6%) та швидкісних (V – на 3,7%, T – на 4,8%) характеристик при одночасному погіршенні якості обробки

стимульного матеріалу (п зросла 3,2 рази). У зв'язку з цим, коефіцієнт точності та рівень концентрації уваги при високій короткозорості є нижчими від рівня осіб із слабкою короткозорістю на 5,2% та 11,6% відповідно.

Дослідження обсягів та видів короточасної пам'яті у короткозорих осіб (**табл. 3**) показує, що рівень зорової пам'яті на числа в групах осіб із середнім ступенем короткозорості є вірогідно нижчим на 12%, ніж серед осіб із слабким ступенем, із високим ступенем – вірогідно вищим та 9,6%; рівень слухової пам'яті на числа – вірогідно вищим на

Таблиця 2 – Показники уваги у осіб із набутою короткозорістю

Показник	Набута короткозорість		
	Слабкий ступінь (n=30)	Середній ступінь (n=30)	Високий ступінь (n=30)
Завдання 1			
Загальна кількість переглянутих знаків, S	480,9±2,16	385,6±1,48*	435,1±2,28*
Кількість вірно закреслених знаків, M	123,2±1,07	98,8±0,73*	111,4±0,86*
Кількість допущених помилок, n	1,1±0,3	1,3±0,33	2,6±0,23*
Об'єм зорової інформації, Q	285,4±1,74	228,9±1,14*	258,3±1,75*
Коефіцієнт точності, A	0,99±0,03	0,99±0,03	0,98±0,03
Швидкість переробки інформації, V	2,35±0,15	1,88±0,12*	2,09±0,16
Темп роботи, T	4,01±0,21	3,21±0,13*	3,63±0,21
Показник загальної продуктивності, P	476,5±1,29	380,7±1,67*	425,1±1,13*
Рівень концентрації уваги, КУ (%)	98,19±0,38	97,51±0,44	95,4±0,38*
Завдання 2			
Загальна кількість переглянутих знаків, S	655,4±2,53	608,5±2,17*	685,8±2,46*
Кількість вірно закреслених знаків, M	23,1±1,01	18,4±0,34*	18,4±0,46*
Кількість допущених помилок, n	0,6±0,24	1,2±0,25	1,9±0,47*
Об'єм зорової інформації, Q	389,1±2,10	361,2±1,98*	407,1±2,29*
Коефіцієнт точності, A	0,97±0,05	0,93±0,06	0,92±0,09
Швидкість переробки інформації, V	3,23±0,19	2,98±0,17	3,35±0,21
Темп роботи, T	5,46±0,25	5,07±0,23	5,72±0,39
Показник загальної продуктивності, P	634,4±2,15	571,6±2,14*	623,3±2,11*
Рівень концентрації уваги, КУ (%)	94,45±0,70	88,2±0,87*	83,49±1,15*

Примітка: * - вірогідні відмінності у порівнянні із слабким ступенем короткозорості (p<0,05).

Таблиця 3 – Показники короткочасної пам'яті осіб із набутою короткозорістю

Показник	Набута короткозорість		
	Слабкий ступінь (n=30)	Середній ступінь (n=30)	Високий ступінь (n=30)
Зорова пам'ять на числа	12,5±0,37	11,0±0,31*	13,7±0,36*
Зорова пам'ять на слова	16,7±0,42	17,8±0,27*	15,3±0,41*
Слухова пам'ять на числа	11,9±0,34	13,5±0,28*	14,2±0,39*
Слухова пам'ять на слова	16,0±0,36	16,1±0,23	15,2±0,37*
Смислова пам'ять	18,1±0,32	18,2±0,24	17,8±0,21

Примітка: * - вірогідні відмінності у порівнянні із слабким ступенем короткозорості ($p < 0,05$).

13,4% та 19,3% відповідно середній та високий короткозорості.

Обсяги короткочасної пам'яті на слова у осіб із середнім ступенем короткозорості є більшими, ніж в групі-порівняння; при чому при зоровому запам'ятовуванні матеріалу в більшій мірі (на 6,6%, $p < 0,05$), чим при сприйманні на слух, де вони майже не відрізнялись. При високому ступені короткозорості спостерігається достовірне зниження обсягів пам'яті на слова як зорової (на 8,4%), так і слухової (на 5%). Щодо смислової пам'яті, то треба відзначити відсутність вірогідних відмінностей та майже однакові показники в досліджуваних групах осіб із слабкою та середньою короткозорістю та незначно знижені показники (на 1,7%) при високій короткозорості.

Таким чином, найкращі показники нейродинаміки, уваги та пам'яті встановлені в групі людей із слабкою короткозорістю. Для цих осіб є характерними найменший час сенсомоторних реакцій та ШЦОІ, достатній рівень ФРНП, найвищі показники уваги (об'єму, швидкості, якості, концентрації) та короткочасної пам'яті (крім слухової пам'яті на числа).

Серед нейродинамічних особливостей ВНД осіб із середнім ступенем короткозорості привертає увагу факт поєднання більш високого рівня ФРНП та більшого часу ШЦОІ. Дослідження, проведені у осіб із нормальним зором, показують, що чим менший час ФРНП (вищий рівень) і нижча швидкість переробки інформації, тим швидше лю-

дина виконує складні завдання, що потребують посиленої аналітико-синтетичної діяльності мозку [11]. В той же час, в цій групі нами виявлені найменші швидкісні показники уваги (швидкість переробки інформації та темп роботи) та кількісні (об'єм зорової інформації). Натомість, за результатами дослідження короткочасної пам'яті люди із середньою короткозорістю демонстрували краще запам'ятовування і відтворення матеріалу II сигнальної системи (слова), ніж інші короткозорі волонтери.

Короткозорість високого ступеня супроводжується зниженням всіх показників нейродинаміки. Дослідження уваги цих осіб показало, що в більш стресових умовах тестування (Завдання 2) вони продемонстрували більш високу швидкість роботи, що поєднувалася із найменшою точністю обробки матеріалу; рівень концентрації уваги та загальної продуктивності є найнижчими серед інших короткозорих осіб. Обсяги короткочасної пам'яті (зорової і слухової) при високій короткозорості є нижчими у порівнянні з іншими групами, крім обсягу слухової пам'яті на числа, що є найбільшою серед усіх короткозорих осіб.

Висновки. Проведене нами дослідження нейродинамічних та психофізіологічних показників доводить наявність певних відмінностей за даними характеристиками у осіб із різним ступенем набутої короткозорості. Слід відмітити, що майже всі досліджувані показники погіршуються із зростанням значень короткозорості. Вищенаведені дані свідчать про перебудови в мозкових структурах і формування певної загальної функціональної системи на тлі короткозорості різного ступеня, відмінної від людей із нормальним зором, яка і обумовлює виявлені специфічні відмінності ВНД даної категорії осіб. Отримані результати підтверджують уявлення про короткозорість як особливий патологічний стан організму, що характеризується функціональними перебудовами не тільки в метаболічних процесах, імунній системі тощо, але і у вищій нервовій діяльності.

Перспективи подальших досліджень полягають у наступному дослідженні психофізіологічних та психічних особливостей осіб із різним ступенем короткозорості, встановленні кореляційних відносин між досліджуваними показниками з метою поглиблення уявлень про короткозорість набутої форми та розуміння її патогенетичних механізмів.

References

1. Aprelev AE, Pashinina EV, Karaulova ES. Ocenka rasprostranennosti miopii i kachestva zhizni bol'nyh s miopiej. *Medicinskij vestnik Bashkortostana*. 2015; 10(2): 169-71. [Russian]
2. Vavryshchuk TA. *Funktsionalni osoblyvosti zdorovoho spryiniattia emetropichnym i miopichnym okom ditei shkilnoho viku*. Abstr. PhD. (Med.). Lviv: Natsionalnyi medychnyi un-t im Danyla Halytskoho; 2003. 20 s. [Ukrainian]

3. Holiaka SK. Stan vlastyvostei osnovnykh nervovykh protsesiv, funktsii pamiaty ta uvahy sportsmeniv. *Pedahohyka, psykhohohyia y medyko-byolohycheskye problemy fizycheskoho vospytanyia y sporta*. 2008; 9: 27-30. [Ukrainian]
4. Zaikina HL. Stanovlennia psykhofiziologichnykh funktsii uchniv v ontogenezi. *Visn problem biolohii i medytsyny*. 2011; 1(2): 82-3. [Ukrainian]
5. Ivanova NV, Kondratjuk GI. Priobretennaja miopija: integracija faktorov riska razvitija i progressirovanija. *Tavrisheskij mediko-biologicheskij vestnik*. 2013; 16(3): 171-6. [Russian]
6. Kolesnyk YI, Sheiko VH. Pokaznyky uvahy osib z nabutoiu korotkozoristiu slabkoho ta vysokoho stupeniu na foni protsesiv halmuvannia. *Molodyi vchenyi*. 2018; 2(54): 1-5. [Ukrainian] doi: 10.29254/2077-4214-2018-4-2-147-383-386
7. Korobeinykov HV, Prystupa YeN, Korobeinikova LH, Briskin YuA. *Otsiniuvannia psykhofiziologichnykh staniv u sporti*. Monohrafiia. Lviv: LDUFK; 2013. 312 s. [Ukrainian]
8. Kravchenko OK. *Stan vlastyvostei osnovnykh nervovykh protsesiv, funktsii pamiaty ta uvahy u liudei zriloho ta pokhyloho viku*. Abstr. PhD. (Med.). Kyiv: Kyivskyi nats un-t im T Shevchenka; 2000. 18 s. [Ukrainian]
9. Lyzohub VS. Indyvidualni psykhofiziologichni osoblyvosti liudyny ta profesiina diialnist. *Fiziol zhurn*. 2010; 1(56): 148-51. [Ukrainian]
10. Makarenko MV, Lyzohub VS. *Ontogenez psykhofiziologichnykh funktsii liudyny*. Cherkasy: Vertykal; 2011. 256 s. [Ukrainian]
11. Makarenko MV. Metodyka provedennia obstezhen ta otsinky indyvidualnykh neirodynamichnykh vlastyvostei vyshchoi nervovoi diialnosti liudyny. *Fiziol zhurn*. 1999; 4(45): 125-31. [Ukrainian]
12. Makarenko MV, Lyzohub VS, Kozhemiako TV, Chernenko NP. Vikovi osoblyvosti shvydkosti tsentralnoi obrobky informatsii u osib z riznym rivnem funktsionalnoi rukhlyvosti nervovykh protsesiv. *Fiziol zhurn*. 2011; 1(57): 88-93. [Ukrainian]
13. Muzhichenko MV. Nekotorye pokazateli VND u shkol'nikov s narushenijami zrenija. *Grani poznaniia*. 2015; 6(40): 64-6. [Russian]
14. Novikova EI, Nadezhkina EJu, Muzhichenko MV Vliianie miopii na kognitivnye funktsii uchashchihsja pubertatnogo vozrasta. *Vestnik VolgGMU*. 2015; 4(56): 127-9. [Russian]
15. Pikushnij DV. Funktsional'noe sostojanie zritel'noj sensornoj sistemy u shkol'nikov pubertatnogo vozrasta s anomaliej refrakcii. *Strizh*. 2015; 2: 14-7. [Russian]
16. Korolchuk MS, Osodlo VI. *Psykhodiagnostyka: navch posibnyk*. Kyiv: Elha Nika-Tsentr; 2012. 400 s. [Ukrainian]
17. Smirnov VM, Budylna SM. *Fiziologija sensoryh sistem i vysshaja nervnaja dejatel'nost'*. M: Akademija; 2003. 304 s. [Russian]
18. Stotska LM. *Porushennia antyoksydantnoi ta imunnoi system u ditei z nabutoiu neuskladnenoiu miopieiu i yikh korektsiia za dopomohoiu fitoterapii*. Abstr. PhD. (Med.). Odesa: In-t ochnykh khvorob i tkanyh terapii im VP Filatova AMN Ukrainy; 2006. 19 s. [Ukrainian]
19. Sheiko VH, Panteev PG, Kazimirko NK, Dichko VV. Acquired myopia average degree and systemic immunity. *Bull of Problems Biol and Med*. 2014; 4: 222-5. [Ukrainian]
20. Sheiko VI, Makarenko MV, Ivaniura IO. State of the neurodynamic and immune system in people with myopia. *Fiziol zhurn*. 2005; 4(51): 55-60. [Ukrainian]
21. Shmalei SV, Redka IV. Imunologichni osoblyvosti ditei molodshoho shkilnogo viku z miopieiu. *Svit medytsyny ta biolohii*. 2012; 3: 122-5. [Ukrainian]
22. Morgan IG, Amanda FN, Regan AS, Xinling G, et al. The epidemics of myopia: aetiology and prevention. *Progress in Retinal and Eye Research*. 2018; 62: 134-49 DOI: 10.1016/j.preteyeres.2017.09.004

УДК 612.821

АНАЛИЗ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ВЫСШЕЙ НЕРВНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СТЕПЕНИ БЛИЗОРУКОСТИ

Колесник Ю. И., Шейко В. И., Львов О. С.

Резюме. В статье представлены результаты исследования нейродинамических (функциональная подвижность нервных процессов, латентные периоды сенсомоторных реакций различной сложности, скорость центральной обработки информации) и психофизиологических (внимание и кратковременная память) показателей людей с близорукостью приобретенной формы. Все участники были разделены на 3 группы по 30 человек в каждой в соответствии со слабой, средней и высокой степенью близорукости. Выявлено, что большинство исследуемых показателей ухудшаются с ростом степени близорукости. В то же время люди с разной степенью близорукости характеризуются специфическими изменениями в высшей нервной деятельности, которые возможно являются следствием функциональных перестроек в мозговых структурах, формированием определенной функциональной системы. При слабой близорукости установлены лучшие показатели нейродинамики, внимания и памяти (кроме слуховой памяти на числа). Для средней степени близорукости характерно снижение скоростных показателей внимания при

одновременно высоком уровне функциональной подвижности нервных процессов, высокий уровень зрительной и слуховой памяти на слова. Высокой степени близорукости соответствуют сниженные нейродинамические показатели, высокая скорость внимания на фоне низкого ее качества, сниженные уровни обоих исследуемых видов кратковременной памяти (кроме слуховой на числа). По уровню смысловой памяти достоверных различий между группами не выявлено.

Ключевые слова: приобретенная близорукость, сенсомоторные реакции, внимание, кратковременная память, высшая нервная деятельность.

UDC 612.821

Analysis of the Indices of Higher Nervous Activity depending on the Degree of Myopia

Kolesnik Yu. I., Sheyko V. H., Lvov O. S.

Abstract. The results of the study of neurodynamic (functional mobility of nervous processes, latent periods of sensorimotor reactions of varying complexity, central information processing) and psychophysiological (attention and short-term memory) indicators of people with myopia of acquired form of low, medium and high degree are presented in the article.

The purpose of this research was to analyze neurodynamic and psychophysiological parameters in persons with acquired form of myopia in accordance with its degree.

Material and methods. All participants, after obtaining Informed consent, were divided into 3 groups of 30 people each in accordance with low, medium and high degree of myopia. Sensorimotor reactions (the latent period of simple and complex visual-motor reactions selecting one of the two and two of the three signals), functional mobility of nervous processes and the speed of the central information processing were investigated as typological characteristics of high nervous activity. The testing was carried out in accordance with the methodology of M. V. Makarenko for determining the individual neurodynamic properties by means of the computer system "Diagnost-1".

We determined the quantitative and qualitative assessment of the properties of attention: the total number of revised characters, the number of correctly crossed out signs and errors, the coefficient of accuracy, the indicator of total productivity, the amount of visual information, the speed of information processing, the work pace, the level of concentration of attention. We conducted the analysis of the short-term memory characteristics by determining the volume of visual and auditory memory and memory on numbers and words. We also estimated the volume of semantic memory.

Results and discussion. In case of low myopia, we defined the best indicators of neurodynamics, attention and memory (except for auditory memory for numbers). The medium degree of myopia is characterized by a decrease in speed indicators of attention at the same time a high level of functional mobility of nervous processes, a high level of visual and auditory memory for words. Low neurodynamic indices, high attention speed on the background of its low quality, reduced levels of both studied types of short-term memory (except auditory for numbers) corresponding to a high degree of myopia. There were no significant differences between the groups in terms of semantic memory.

Conclusion. The obtained results showed that the majority of the studied indicators deteriorated with increasing degree of myopia. At the same time, people with varying degrees of myopia were characterized by specific changes in the high nervous activity, which may be the result of functional changes in the brain structures, the formation of a certain functional system.

Prospects of further research are the following study of psycho-physiological and psychological characteristics of people with different degrees of myopia, establishing correlation between the studied indicators in order to deepen the notions of the nature of acquired myopia and understanding of its pathogenetic mechanisms.

Keywords: acquired myopia, sensorimotor reactions, attention, short-term memory, higher nervous activity.

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

Стаття надійшла 02.04.2019 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs04.04.274

УДК: 612.398.192:542.49.612.112

Салига Н. О.

ДІЯ L-ГЛУТАМІНОВОЇ КИСЛОТИ ТА N-АЦЕТИЛЦИСТЕЇНУ НА ІМУНОЛОГІЧНІ ТА ГЕМАТОЛОГІЧНІ ПОКАЗНИКИ ЗА ДІЇ CCl₄-ІНДУКОВАНОГО СТРЕСУ У ЩУРІВ

Інститут біології тварин НААН України, Львів, Україна

ynosyt@yahoo.com

Вивчення функціональних особливостей системи імунітету при дії на організм токсикантів має велике значення для розробки стратегії попередження ряду захворювань, пов'язаних з порушенням формування імунної відповіді. Ксенобіотики порушують процеси поділу та диференціювання клітин, пригнічують клітинний та гуморальний імунітет. Роль амінокислот у функціонуванні Т-клітин є дуже важливою, зокрема, глютамінової кислоти (L-Glu) та N-ацетилцистеїну (NAC) важливі при активації Т-клітин, володіють вираженими антиоксидантними, імуномодуючими ефектами, впливають на IL-2-залежну проліферацію Т-лімфоцитів. Метою нашої роботи було вивчення змін гематологічних та імунологічних показників крові щурів під дією тетрахлориду вуглецю (CCl₄) та додаткового введення L-Glu та NAC як окремо, так і в комплексі. Дослідження проводили на білих щурах лінії Вістар, котрі були поділені на п'ять експериментальних груп. Вони розміщувалися в клітках при стандартних лабораторних умовах з 12-годинним циклом світла/12 годин темряви. Всім щурам дозволяли вільний доступ до стандартної дієти гризунів і води *ad libitum*. Через 1 тиждень акліматизації тваринам експериментальних груп внутрішньоочередово вводили CCl₄. Після цього щурам другої дослідної групи вводили водний розчин L-Glu, щурам третьої групи – L-Glu і NAC, щурам четвертої групи – NAC. Контрольній групі тварин вводили відповідну кількість фіз. розчину. Отримані результати показали, що CCl₄-індукований стрес відображається в зменшенні загальної кількості лейкоцитів, кількості лімфоцитів на тлі збільшення нейтрофілів, зміни кількості загальних Т-лімфоцитів, Т-супресорів. Додаткове використання амінокислот у експериментальних групах викликало менш значні зміни або їх відсутність у більшості досліджуваних показників. Наведене вище дозволяє зробити висновок, що L-Glu і NAC можна розглядати як адаптогени широкого спектру дії. Краще розуміння їх ролі у регуляції клітинного складу крові та Т-і В-клітинної ланки імунітету за дії ксенобіотиків різного походження може виявити нові напрямки для імуномодуляції.

Ключові слова: амінокислоти, імунітет, Т-лімфоцити, В-лімфоцити, клітинний імунітет.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота виконана в рамках науково-дослідної програми Інституту біології тварин «Вивчити механізми дії біологічно активних речовин різної природи на метаболізм в організмі тварин», № державної реєстрації 35.00.02.04.04 Ф.

Вступ. Як відомо, властивостями імуносупресорів володіють численні ксенобіотики, що порушують процеси клітинного ділення та диференціації, гальмують синтез протеїну. Ці речовини мають властивість пригнічувати як клітинний, так і гуморальний імунітет. Ксенобіотики здатні ушкоджувати проліферуючі лімфоцити. Максимальний імуносупресивний ефект виникає через 1–2 дні після їхнього введення.

Роль амінокислот у функціонуванні Т-клітин є недооціненою [1]. Хоча глюкоза є критичним субстратом для Т-клітин, L-Glu також є дуже важливою під час активації Т-клітин [2, 20]. Ця амінокислота є важливим донором Нітрогену та Карбону для різних біосинтетичних попередників. Крім того, катаболізм L-Glu тісно пов'язаний з біосинтезом поліамінів, які мають важливе значення для проліферації Т-клітин. Варто зазначити, що реакції синтезу глютамінової кислоти і глютаміну є одним із важливих механізмів знешкодження аміаку в організмі [11, 13]. Під час окисного стресу швидкість споживання L-Glu імунними клітинами аналогічні або більші, ніж глюкози. Другою амінокислотою яку ми використали у дослідженнях є N-ацетилцистеїн (NAC) похідне від амінокислоти цистеїну [17]. Маючи в наявності вільну сульфгідрильну групу NAC володіє вираженою антиоксидантною, антиоксидантною, імуномодуючою діями, нейтралізує вільні радикали [4, 5, 12]. Ацетилцистеїн активує синтез глутатіону – важливого фактора хімічної детоксикації [3, 10, 15]. Насичення клітини цистеїном впливає на внутрішньоклітинний вміст глутатіону, IL-2-залежну проліферацію Т-лімфоцитів і активацію фактора транскрипції NF-κB. Ацетилцистеїн та

глутамінова кислота захищають клітину від впливу вільних радикалів як шляхом прямої реакції з ними, так і будучи попередниками для синтезу глутатіону [8, 9, 16, 19]. Ці амінокислоти можуть використовуватися в якості імуномодуляторів, радіопротекторів та антимуtagenних речовин.

У зв'язку з вищесказаним метою даної роботи було дослідити зміни окремих гематологічних та імунологічних показників крові щурів за дії ксенобіотика CCl_4 та додаткового введення L-Glu та NAC як окремо, так і у комплексі.

Матеріал та методи дослідження. Дослідження проводили на білих щурах лінії Вістар (самці) масою 200–220 г. Всім щурам дозволяли вільний доступ до стандартної дієти гризунів і води *ad libitum*. Через 1 тиждень акліматизації щурів поділяли на 5 груп (чотири експериментальні і одна контрольна). Тривалість періоду дослідження становила 24 години. Тварини першої (CCl_4), другої ($\text{CCl}_4/\text{L-Glu}$), третьої ($\text{CCl}_4/\text{L-Glu}/\text{NAC}$), четвертої (CCl_4/NAC) дослідних груп отримували CCl_4 внутрішньоочеревинно в дозі 3 мл/кг. Після цього щурі другої дослідної групи додатково отримували внутрішньоочеревинно водний розчин L-Glu в дозі 750 мг/кг; щурі третьої групи – L-Glu (750 мг/кг) і NAC в дозі 150 мг/кг; щурі четвертої групи – NAC в дозі 150 мг/кг. Дози L-Glu і NAC були обрані на основі наших попередніх досліджень та літературних даних. Щурам контрольної групи вводили відповідну кількість фізіологічного розчину. Після закінчення експериментального періоду виконували евтаназію під незначною анестезією дієтиловим ефіром після чого тварин декапітували. Під час проведення досліджень на тваринах дотримувалися принципів біоетики, законодавчих норм та вимог згідно з положенням «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідних та наукових цілей» (Страсбург, 1986) і «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах», ухвалених Першим Національним конгресом з біоетики (Київ, 2001).

Матеріалом для досліджень служила кров лабораторних щурів. У цільній крові визначали загальну кількість еритроцитів, лейкоцитів, лейкоформулу, показники Т- і В-клітинного імунітету. Цитологічний аналіз клітин проводили шляхом фарбування фіксованих метанолом висушених мазків за методом Романовського-Гімза.

Імунологічну реактивність організму оцінювали за наступними показниками: загальну кількість Т-лімфоцитів – визначали в реакції розеткоутворення з еритроцитами барана, В-лімфоцити – в реакції розеткоутворення в присутності комплекменту, Т-хелпери – в реакції розеткоутворення з еритроцитами барана після інкубації з теофіліном,

Т-супресори розраховували як різницю між загальними Т-лімфоцитами і Т-хелперами, імунорегуляторний індекс (IPI) розраховували за співвідношенням Т-хелпери/Т-супресори (Тх/Тс) як було описано [14]. Активність розеткоутворення визначали за щільністю рецепторів: 0 – лімфоцити з нульовою щільністю рецепторів; 3–5 – лімфоцити з низькою щільністю рецепторів; 6–10 – лімфоцити з середньою щільністю рецепторів; >10 – лімфоцити з високою щільністю рецепторів. Отримані експериментальні дані були проаналізовані з використанням статистичних методів ANOVA. У всіх випадках достовірні відмінності розглядалися за значенням $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення.

Властивість хімічних речовин вибірково порушувати функції клітин крові або її клітинний склад називають гематотоксичністю. Досліджуваний нами токсикант CCl_4 теж володіє цією властивістю, тому вартими уваги будуть отримані нами результати щодо кількості еритроцитів і лейкоцитів та лейкоцитарної формули крові щурів. Показники лейкограми периферичної крові щурів (рис. 1) показали підвищення кількості сегментоядерних нейтрофілів у тварин першої та четвертої дослідних груп у порівнянні з контрольною групою тварин.

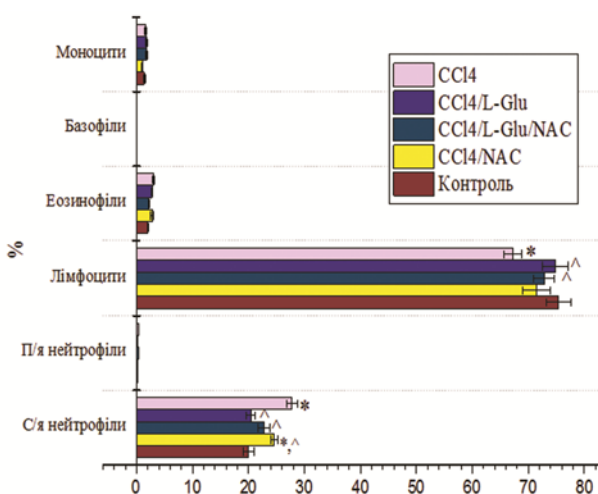


Рис. 1. Вплив L-Glu, L-Glu/NAC, NAC на показники лейкоцитарної формули за дії CCl_4

Підвищення вмісту нейтрофілів було ознакою компенсаторної реакції в умовах оксидативного стресу. При порівнянні до тварин першої дослідної групи цей показник був вірогідно нижчим у тварин другої, третьої та четвертої дослідних груп, що додатково отримували L-Glu, L-Glu/NAC, NAC. Слід відмітити вірогідно нижчу кількість лімфоцитів у тварин першої дослідної групи, що зазнавали інтоксикації у порівнянні з контрольною групою тварин.

Еритроцити це індикатори змін фізіологічних, біохімічних та біофізичних процесів за дії екстремальних, особливо токсичних чинників [7]. У наших дослідженнях при підрахунку кількості еритроцитів за дії CCl_4 вірогідних змін відмічено не було. Загальна кількість еритроцитів була на одному рівні у всіх груп тварин і знаходилась в межах фізіологічної норми (рис. 2). Загальна кількість лейкоцитів у тварин першої дослідної групи, що зазнавала дії токсиканта без використання вищевказаних речовин була вірогідно нижчою ($p < 0,05$) у порівнянні до контролю. Незрілих і патологічних форм еритроцитів та лейкоцитів у крові тварин дослідних груп виявлено не було.

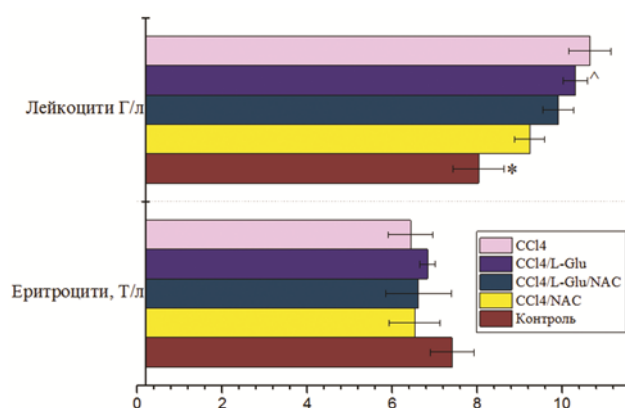


Рис. 2. Вплив L-Glu, L-Glu/NAC та NAC на загальну кількість еритроцитів та лейкоцитів у крові щурів за дії CCl_4

Примітки: Тут і у наступних рис.: * – вірогідність відмінностей у значеннях показників між контрольною та дослідними групами тварин ($p < 0,05$); ^ – вірогідність відмінностей у значеннях показників між першою дослідною та дослідними групами тварин ($p < 0,05$).

Імунна система вищих організмів складається з багатьох субпопуляцій лімфоцитів. Результати наших досліджень показали (рис. 3), що після застосування CCl_4 змінювався рецепторний апарат Т-лімфоцитів. А саме, кількість загальних Т-лімфоцитів з нульовою (0) та низькою (3-5) щільністю рецепторів була вірогідно нижчою ($p < 0,05$) у тварин першої дослідної групи, що зазнавала дії токсиканту без додаткового застосування L-Glu та NAC стосовно контролю. Слід зазначити вірогідно нижчу ($p < 0,05$) кількість загальних Т-лімфоцитів з нульовою (0) щільністю рецепторів у тварин третьої дослідної групи тварин. Порівнюючи загальну кількість Т-лімфоцитів до тварин першої дослідної групи (CCl_4) слід відзначити вірогідно нижчу кількість загальних Т-лімфоцитів з нульовою (0) та вірогідно вищу кількість загальних Т-лімфоцитів з низькою (3–5) щільністю рецепторів. Загальна кількість Т-лімфоцитів була вірогідно нижчою у тварин

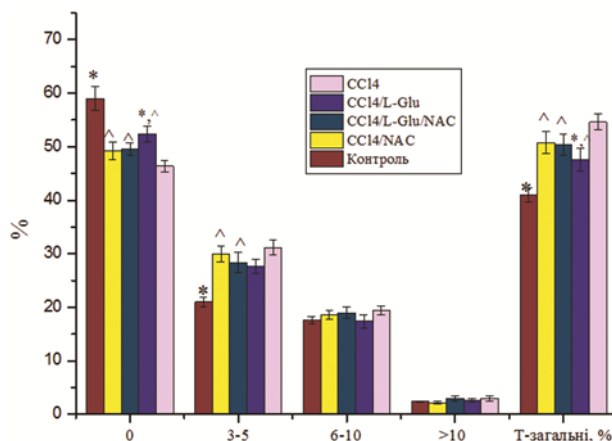


Рис. 3. Вплив L-Glu, L-Glu/NAC та NAC на кількість Т-загальних лімфоцитів за дії CCl_4

першої та третьої груп стосовно контролю. Несуттєві зміни у груп тварин, котрі додатково отримували L-Glu ймовірно можна пов'язати з властивістю цієї амінокислоти посилювати багато функціональних параметрів імунних клітин, таких як проліферація Т-клітин, диференціація В-лімфоцитів, фагоцитоз макрофагів [2]. При вивченні теофілінрезистентних розеткоутворюючих клітин (рис. 4) спостерігали вірогідне зниження їх кількості ($p < 0,05$), а саме, Т-хелперів з середньою (6–10) щільністю рецепторів у тварин першої, третьої та четвертої дослідних груп порівняно до контролю.

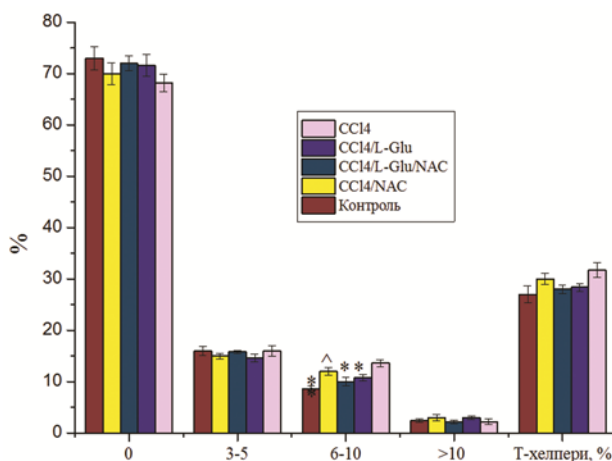


Рис. 4. Вплив L-Glu, L-Glu/NAC та NAC на кількість Т-хелперів за дії CCl_4

Кількість Т-супресорів вірогідно знижувалася у тварин, що отримували CCl_4 (рис. 5). Порівнюючи цей показник до першої дослідної групи слід вказати на вище його значення у тварин дослідних груп, що додатково отримували досліджувані нами речовини.

Введення CCl_4 зумовило підвищення імунорегуляторного індексу, співвідношення Т-хелперів до

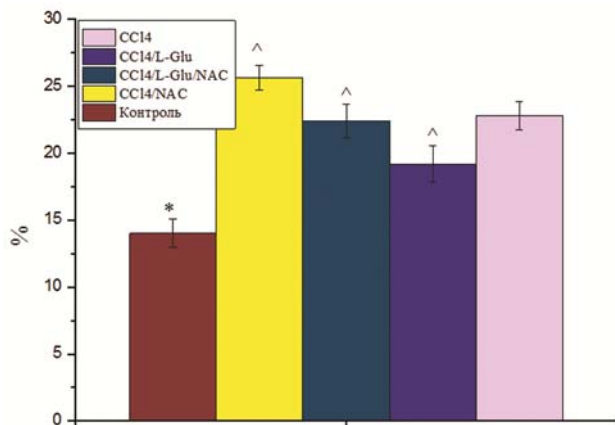


Рис. 5. Вплив L-Glu, L-Glu/NAC та NAC на кількість Т-супресорів за дії CCl_4

цитотоксичних Т-лімфоцитів, відносний вміст яких був вірогідно вищий ($p < 0,05$) стосовно контролю та тварин другої дослідної групи (рис. 6). Стрес, викликаний CCl_4 приводив до зростання кількості В-лімфоцитів з середньою щільністю рецепторів ($p < 0,05$) тварин четвертої дослідної групи та В-лімфоцитів з високою щільністю рецепторів (>10) тварин другої дослідної групи стосовно контролю (рис. 7).

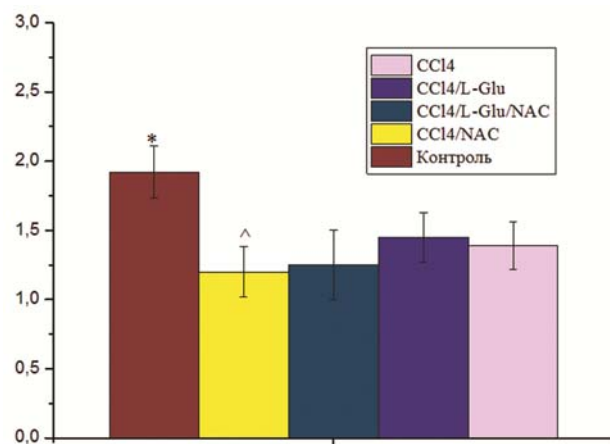


Рис. 6. Вплив L-Glu, L-Glu/NAC та NAC на імунорегуляторний індекс за дії CCl_4

Аналіз результатів досліджень показав, що CCl_4 -індукований стрес приводив до зниження загальної кількості лейкоцитів, зниження кількості лімфоцитів на фоні підвищення сегментоядерних нейтрофілів, зміни кількості загальних Т-лімфоцитів, Т-супресорів та в незначній мірі Т-хелперів та В-лімфоцитів. Дисбаланс Т-клітинної ланки імунітету, проявився, зокрема, на рівні імунорегуляторного індексу, який підвищувався у порівнянні

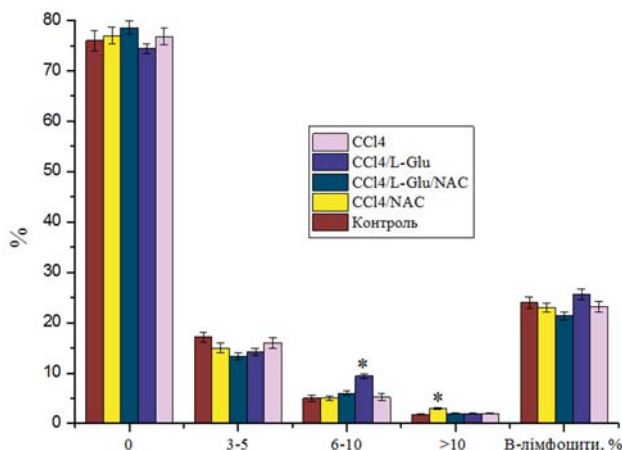


Рис. 7. Вплив L-Glu, L-Glu/NAC та NAC на кількість В-лімфоцитів за дії CCl_4

до контрольної групи. Активація Т-клітини є високо-енергетичним процесом. Глутамінову кислоту вважають "паливом" для імунної системи. Його низька концентрація в крові може погіршити функцію імунних клітин. Насичення клітини цистеїном впливає на внутрішньоклітинний вміст глутатіону, IL-2-залежну проліферацію Т-лімфоцитів. Ймовірно тому, додаткове застосування амінокислот дослідним групам зумовило менші зміни або їх відсутність у більшості досліджуваних імунологічних та гематологічних показників. Імунна система, будучи одною з найважливіших регуляторних систем в організмі, зберігає гомеостаз за посередністю виділення, накопичення та зв'язування біологічно активних речовин, і бере безпосередню участь в механізмах стресу і адаптаційного синдрому. Ці обставини визначають значний інтерес до дослідження індивідуальних особливостей імунної відповіді організму при дії стресу різного походження.

Висновок. Викладене дає підстави зробити висновок, що L-Glu та NAC можуть розглядатись як адаптогени широкого спектру дії. Краще розуміння їх ролі у регуляції клітинного складу крові та Т-і В-клітинної ланки імунітету за дії шкідливих для організму чинників може бути використане при пошуку речовин, які володіють імуномодуючими властивостями та здатні пом'якшити шкідливий вплив ксенобіотиків.

Перспективи подальших досліджень. У подальших дослідженнях по вивченню ролі амінокислот на стан імунної та антиоксидантної систем за дії ксенобіотиків різної природи планується додати інші дози CCl_4 та порівняти отримані результати, а також встановити найбільш інформативні показники. Ці дослідження можуть виявити нові напрямки для імуномодуляції.

References

1. Buck MD, O'Sullivan D, Pearce EL. T cell metabolism drives immunity. *Journal of Experimental Medicine*. 2015; 212(9): 1345-60. PMID: 26261266. PMCID: PMC4548052. DOI: 10.1084/jem.20151159
2. Carr EL, Kelman A, Wu GS, Gopaul R, Senkevitch E, Aghvanyan A, et al. Glutamine uptake and metabolism are coordinately regulated by ERK/MAPK during T lymphocyte activation. *J Immunol*. 2010; 185(2): 1037-44. PMID: 20554958. PMCID: PMC2897897. DOI: 10.4049/jimmunol.0903586
3. Gaucher C, Boudier A, Bonetti J, Clarot I, Leroy P, Parent M. Glutathione: Antioxidant properties dedicated to nanotechnologies. *Antioxidants*. 2018; 7(5): pii: E62. PMID: 29702624. PMCID: PMC5981248. doi: 10.3390/antiox7050062
4. Elbini Dhoubi I, Jallouli M, Annabi A, Gharbi N, Elfazaa S, Lasram MM. A minireview on N-acetylcysteine: An old drug with new approaches. *Life Sci*. 2016; 151: 359-63. PMID: 26946308. DOI: 10.1016/j.lfs.2016.03.003
5. Kinscherf R, Fischbach T, Mihm S, Roth S, Hohenhaus-Sievert E, Weiss C, et al. Effect of glutathione depletion and oral N-acetylcysteine treatment on CD4+ and CD8+ cells. *FASEB*. 1994; 8(6): 448-51. PMID: 7909525. doi: 10.1096/fasebj.8.6.7909525
6. Kumar P, Maurya PK. L-cysteine efflux in erythrocytes as a function of human age: correlation with reduced glutathione and total anti-oxidant potential. *Rejuvenation Res*. 2013; 16(3): 179-84. PMID: 23442131. DOI: 10.1089/rej.2012.1394
7. Kuhn V, Diederich L, Stevenson TC, Keller IV, Kramer CM, Lu W, et al. Red Blood Cell Function and Dysfunction: Redox Regulation, Nitric Oxide Metabolism, Anemia. *Antioxidants & Redox Signaling*. 2017; 26(13): 718-42. PMID: 27889956. PMCID: PMC5421513. DOI: 10.1089/ars.2016.6954
8. Lewerenz J, Hewett SJ, Huang Y, Lambros M, Gout PW, Kalivas PW, et al. The cystine/glutamate antiporter system x(c)(-) in health and disease: from molecular mechanisms to novel therapeutic opportunities. *Antioxidants & redox signaling*. 2013; 18(9): 522-55. PMID: 22667998. PMCID: PMC3545354. DOI: 10.1089/ars.2011.4391
9. Liu G, Wu XJ, Jia G, Zhao H, Chen X, Wu C, Wang J. Effects of glutamine against oxidative stress in the metabolome of rats—new insight. *RSC Advances*. 2016; 6(78): 74515-24. doi: 10.1039/C6RA14469A
10. Otrubová O, Turecký L, Uličná O, Janega P, Luha J, Muchová J. Therapeutic effects of N-acetyl-L-cysteine on liver damage induced by long-term CCl₄ administration. *Gen. Physiol Biophys*. 2018; 37: 23-31. doi: 10.4149/gpb_2017016
11. Roth E. Nonnutritive effects of glutamine. *J Nutr*. 2008; 138(Iss 10): 2025-31. doi: 10.1093/jn/138.10.2025S
12. Šalamon Š, Kramar B, Marolt TP, Poljšak B, Milisav I. Medical and Dietary Uses of N-Acetylcysteine. *Antioxidant*. 2019; 8(5): 111. doi: 10.3390/antiox8050111
13. Salyha NO. Activity of the glutathione system of antioxidant defense in rats under the action of L-glutamic acid. *Ukr Biochem J*. 2013; 85(4): 40-7. doi: 10.15407/ubj85.04.040
14. Salyha N. T-and B-cell immunity under conditions of L-glutamic acid intake. *Visnyk of Lviv University. The biological series*. 2012; 58: 80-4. [Ukrainian]
15. Salyha N, Salyha Y. Protective role of L-glutamic acid and L-cysteine in mitigation the chlorpyrifos-induced oxidative stress in rats. *Environmental Toxicology and Pharmacology*. 2018; 64: 155-63. doi: 10.1016/j.etap.2018.10.010
16. Schieber M, Chandel NS. ROS Function in Redox Signaling and Oxidative Stress. *Curr Biol*. 2014; 24(10): R453-62. PMID: 24845678. PMCID: PMC4055301. DOI: 10.1016/j.cub.2014.03.034
17. Shahripour RB, Harrigan MR, Alexandrov AV. N-acetylcysteine (NAC) in neurological disorders: mechanisms of action and therapeutic opportunities. *Brain Behav*. 2014; 4(2): 108-22. PMID: 24683506. PMCID: PMC3967529. DOI: 10.1002/brb3.208
18. Sies H. Oxidative stress: a concept in redox biology and medicine. *Redox Biology*. 2015; 4: 180-3. PMID: 25588755. PMCID: PMC4309861. DOI: 10.1016/j.redox.2015.01.002
19. Walker MC, Van Der Donk WA. The Many Roles of Glutamate in Metabolism. *J Ind Microbiol Biotechnol*. 2016; 43(2-3): 419-30. PMID: 26323613. PMCID: PMC4753154. DOI: 10.1007/s10295-015-1665-y
20. Wang R, Dillon CP, Shi LZ, Milasta S, Carter R, Finkelstein D, et al. The transcription factor Myc controls metabolic reprogramming upon T lymphocyte activation. *Immunity*. 2011; 35(6): 871-82. PMID: 22195744. PMCID: PMC3248798. DOI: 10.1016/j.immuni.2011.09.021

УДК 612.398.192:542.49.612.112

ДЕЙСТВИЕ L-ГЛУТАМИНОВОЙ КИСЛОТЫ И N-АЦЕТИЛЦИСТЕИНА НА ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ И ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ ПРИ ВОЗДЕЙСТВИИ CCL₄-ИНДУЦИРОВАННОГО СТРЕССА У КРЫС Салыга Н. О.

Резюме. Изучение функциональных особенностей системы иммунитета при воздействии на организм токсикантов имеет большое значение для разработки стратегии предупреждения ряда заболеваний, связанных с нарушением формирования иммунного ответа. Ксенобиотики нарушают процессы деления и дифференцировки клеток, подавляют клеточный и гуморальный иммунитет. Роль аминокислот в функционировании Т-клеток является очень важной, в частности, L-Glu и N-ацетилцистеин (NAC) важны при активации Т-клеток, обладают выраженными антиоксидескими, иммуномодулирующими эффектами, влияют на IL-2-зависимую пролиферацию Т-лимфоцитов. Целью нашей работы было изучение

изменений гематологических и иммунологических показателей крови крыс под действием тетрахлорида углерода (CCl_4) и дополнительного введения L-Glu и NAC как отдельно, так и в комплексе. Исследования проводились на белых крысах линии Вистар, которые были разделены на пять экспериментальных групп. Они размещались в клетках при стандартных лабораторных условиях с 12-часовым циклом света / 12-часовым циклом темноты. Всем крысам позволяли свободный доступ к стандартной диете грызунов и воды *ad libitum*. Через 1 неделю акклиматизации животным всех экспериментальных групп внутрибрюшинно вводили CCl_4 . После этого крысам второй опытной группы вводили водный раствор L-Glu, крысам третьей группы - L-Glu и NAC, крысам четвертой группы – NAC. Контрольной группе животных вводили соответствующее количество физ раствора. Полученные результаты показали, что CCl_4 -индуцированный стресс отражается в уменьшении общего количества лейкоцитов, количества лимфоцитов на фоне увеличения нейтрофилов, изменения количества общих Т-лимфоцитов, Т-супрессоров. Дополнительное использование аминокислот в экспериментальных группах вызвало менее значимые изменения или их отсутствие в большинстве исследуемых показателей. Приведенное выше позволяет сделать вывод, что L-Glu и NAC можно рассматривать как адаптогены широкого спектра действия. Лучшее понимание их роли в регуляции клеточного состава крови и Т-и В-клеточного звена иммунитета за действия ксенобиотиков различного происхождения может обнаружить новые направления для иммуномодуляции.

Ключевые слова: аминокислоты, иммунитет, Т-лимфоциты, В-лимфоциты, клеточный иммунитет.

UDC 612.398.192:542.49.612.112

Effect of L-Glutamic Acid and N-Acetylcysteine on Immunological and Hematological Indicators under the Action of CCl_4 -induced Stress in Rats

Salyha N. O.

Abstract. Xenobiotics break the processes of cell division and differentiation, inhibit protein synthesis, suppress cellular and humoral immunity. The role of amino acids in the functioning of T cells is underestimated. Glutamic acid (L-Glu) is very important during T-cell activation. In addition, the catabolism of L-Glu is closely linked to the biosynthesis of polyamines, which are important for the T cells proliferation. The next amino acid we tested was N-acetylcysteine (NAC) derived from the amino acid of cysteine. NAC and L-Glu have pronounced antioxidant, antitoxic, immunomodulatory effects, affect the intracellular content of glutathione, IL-2-dependent proliferation of T-lymphocytes, protect the cells from the free radicals effects.

The purpose of our work was to investigate the changes of hematological and immunological parameters of rats blood under the action of tetrachloride Carbon (CCl_4) and the additional administration of L-Glu and NAC both separately and in the complex.

Material and methods. Studies were conducted on albino Wistar rats (males), weighing 200–220 g. They were housed in cages under standard laboratory conditions with a 12-h light/12-h dark cycle. All rats had a free access to a standard rodent diet and water *ad libitum*. After 1 week of acclimation, the rats were divided into five experimental groups. Duration of study period was 24 hours. Animals from all experimental groups were intraperitoneally exposed to CCl_4 . After that rats from the second experimental group were treated with an aqueous solution of L-Glu, rats of the third group – L-Glu and NAC, rats of the fourth group – NAC. Rats of the control group were administered to the appropriate amount of saline. After the end of exposure period, animals were euthanized. All procedures were conducted according to the European Convention for the Protection of Vertebrate Animals used for Experimental and Other Scientific Purposes (Strasbourg, 1986) and General Ethical Principles of Experiments using Animals (First National Congress of Bioethics, Kyiv, 2001), in accordance with current legislation on animal experimentation in Ukraine.

Results and discussion. The obtained results showed that the CCl_4 -induced stress reflected in decrease in the total number of white blood cells, number of lymphocytes against the background of neutrophil increasing, changes in the number of common T-lymphocytes, T-suppressors. Additional use of amino acids in experimental animal groups caused minor changes or their absence in most of the immunological parameters under investigation.

Conclusion. The above leads to the conclusion that L-Glu and NAC can be considered as broad-spectrum adaptogens. Better understanding of their role in regulating the cellular composition of blood and the T-and B-cellular immune control for the effects of factors harmful to the body can be used in the search for substances that have immunomodulatory properties and can mitigate the harmful effects of xenobiotics.

Key words: aminoacids, immunity, T-lymphocytes, B-lymphocytes, cell immunity.

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

Стаття надійшла 29.03.2019 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs04.04.280

УДК 611.013.395:577.336:616.5-001.41-092.4

*Тихвинская О. А.¹, Роговская Е. Ю.¹,
Васильев Р. Г.², Петренко Ю. А.¹*

ФЛУОРЕСЦЕНТНАЯ ВИЗУАЛИЗАЦИЯ МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ СТРОМАЛЬНЫХ КЛЕТОК НА ПОВЕРХНОСТИ ПОЛНОСЛОЙНЫХ ЭКСЦИЗИОННЫХ КОЖНЫХ РАН У МЫШЕЙ

¹Институт проблем криобиологии и криомедицины Национальной академии наук Украины, Харьков, Украина

²ГУ «Институт генетической и регенеративной медицины НАМН Украины», Киев, Украина

tikhvin71@gmail.com

Мезенхимальные стромальные клетки улучшают регенерацию кожи и способствуют ремоделированию внеклеточного матрикса, благодаря иммуномодулирующему и регуляторному действию. В работе визуализировали меченные зеленым флуоресцирующим белком мезенхимальные стромальные клетки жировой ткани на поверхности полнослойных эксцизионных кожных ран у мышей и оценивали время их жизни методом конфокальной флуоресцентной микроскопии.

На поверхность экспериментальных кожных ран наносили 200-250 тыс. жизнеспособных или летально поврежденных клеток, меченных зеленым флуоресцирующим белком в плазменном геле. Летальное повреждение достигалось путем быстрого замораживания до температуры жидкого азота и быстрого отогрева в среде без криопротекторов. Повреждение клеточной мембраны подтверждалось окрашиванием трипановым синим. Флуоресцентный анализ срезов эксцизионных ран выполнялся через 30 минут после нанесения, затем на 1-е, 3-и и 5-е сутки. Репаративную активность мезенхимальных стромальных клеток оценивали планиметрическим методом на 3, 7 и 14 день эксперимента. Установлено, что трансфицированные меченные зеленым флуоресцирующим белком позитивные клетки, нанесенные на рану, выживали и сохраняли флуоресценцию в течение 5 дней. Гибель клеток сопровождалась полной потерей свечения. Применение мезенхимальных стромальных клеток с высокой жизнеспособностью ускоряло закрытие ран у мышей на 12-14% по сравнению со спонтанным заживлением (контрольная группа) на 3-й день исследования. Положительный репаративный эффект сохранялся в течение 7-ми дней, тогда как летально поврежденные клетки оказывали кратковременное стимулирующее действие.

Таким образом, результаты, полученные в ходе планиметрических измерений и подсчета процента закрытия ран, сочетаются с данными флуоресцентного анализа. Полученные результаты указывают на то, что скорость заживления ран зависит от жизнеспособности мезенхимальные стромальные клетки и коррелирует со сроком их выживания *in vivo*.

Ключевые слова: флуоресценция, зеленый флуоресцентный белок, мезенхимальные стромальные клетки, эксцизионные раны.

Связь работы с научными программами, планами, темами. Данная работа является фрагментом НИР «Низькотемпературне консервування стовбурових клітин у складі тривимірних структур», № государственной регистрации 0112U003132.

Введение. Заживление ран представляет собой сложный многофакторный процесс, включающий этапы воспаления, образования грануляционной ткани, реэпителизации и ангиогенеза [8, 14]. Однако нормальное течение процесса ранозаживления нарушается при ряде хронических заболеваний, например, при сахарном диабете или почечной недостаточности.

Многочисленные исследования показали, что применение мезенхимальных стромальных клеток (МСК) благоприятно влияет на регенерацию кожи, оказывая иммуномодулирующее действие и способствуя ремоделированию внеклеточного матрикса. МСК ускоряют закрытие ран и реэпителизацию, усиливают ангиогенез, а, следовательно, образование и созревание грануляционной ткани [7].

В ряде работ показано, что МСК, доставленные в поврежденную область, секретируют цитокины и факторы роста, которые обеспечивает создание благоприятного микроокружения для заживления ран [1, 9, 10, 13]. Кроме того, МСК стимулируют

рекрутирование и дифференцировку эндогенных стволовых клеток, что способствует восстановлению окружающих тканей.

Несмотря на многочисленные работы, подтверждающие ускорение ранозаживления, вопрос о локализации и времени выживания МСК при нанесении на раневую поверхность остается малоизученным и требует отдельного рассмотрения. С момента открытия зеленого флуоресцирующего белка ЗФБ (Нобелевская премия, 2008г.) стало возможным наблюдать живые клетки в движении и оценивать ответ организма на различные стимулы. В отличие от других флуоресцентных меток, ЗФБ для свечения не нужны никакие вспомогательные вещества, кроме молекулярного кислорода, поэтому клетка остаётся живой и неповреждённой. Кроме того, в отличие от других красителей, ЗФБ — это достаточно малая белковая молекула, синтез которой не влияет на функции трансфицированной клетки с флуоресцентной меткой. Таким образом, изучение жизнеспособности клеток в тканях, с помощью ЗФБ, имеет большие перспективы в клеточной биологии.

Целью данного **исследования** была визуализация ЗФБ меченных мезенхимальных стромальных клеток на поверхности полнослойных эксцизионных кожных ран у мышей и определение их выживаемости методом конфокальной флуоресцентной микроскопии.

Материал и методы исследования. Эксперименты на животных были проведены в соответствии с Законом Украины «О защите животных от жестокого обращения» (№ 3447-IV от 21.02.2006 г.) при соблюдении требований Комитета по биоэтике Института, согласованных с положениями «Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей» (Страсбург, 1986).

МСК, полученные из жировой ткани мышей линии FVB-Cg-Tg (GFPU) 5Nagy, трансгенных по зеленому флуоресцентному белку (ЗФБ), наносили на поверхность эксцизионных кожных ран. Для этого локальной доставки клетки заключали в гель на основе плазмы крови (ГП) в соответствии с методом [11]. Время полимеризации геля в ране составляло 15 минут. В качестве отрицательного контроля использовали летально поврежденные ЗФБ позитивные МСК. Летальное повреждение достигалось 3-5 кратным циклом быстрого замораживания до температуры жидкого азота и быстрого отогрева в среде без криопротекторов. В результате этой процедуры целостность мембран клеток нарушалась, что подтверждалось окрашиванием трипановым синим. Флуоресценцию ЗФБ позитивных клеток исследовали при помощи конфокально-

го микроскопа Zeiss LSM 510 META (Carl Zeiss, Германия).

Полнослойные эксцизионные кожные раны моделировали на мышках-самцах линии Balb/c 5-6 месячного возраста. После введения мышей в наркоз в лопаточной области с помощью дермопанча диаметром 6 мм одномоментно получали 2 полнослойные раны [5,17]. Контракцию предотвращали, фиксируя края ран с помощью полимерного медицинского пластыря (Dr. House, Китай) и клея БФ-6 (Лубныфарм, Украина).

На экспериментальные эксцизионные раны наносили 200-250 тыс. жизнеспособных или летально поврежденных ЗФБ позитивных МСК в плазменном геле. Контролем служили раны, поверхность которых заполняли ГП без клеток. Таким образом, эксцизионные раны (n=30) были распределены на 3 группы: 1 – контроль (К), самостоятельно заживающие раны; 2 – раны с нанесением культивированных жизнеспособных МСК (Ж-МСК) в ГП; 3 – раны с нанесением летально поврежденных МСК (ЛП-МСК) в ГП.

Присутствие клеток в ранах отслеживали через полчаса, на 1-е, 3-и и 5-е сутки. Для этого кожные лоскуты из области раны иссекали и исследовали без дополнительных манипуляций с помощью конфокального микроскопа Zeiss LSM 510 META (Carl Zeiss, Германия). До окончания эксперимента раны закрывали полупроницаемой пленкой (Tegaderm Film, Германия), поверх которой накладывали повязки из эластичного бинта (Coban, Германия). Мыши содержались в индивидуальных клетках в стандартных условиях вивария.

Скорость заживления оценивали планиметрическим методом. Измерение площади ран проводили на фотоснимках, полученных с использованием фотокамеры Digital IXUS 80 IS (Canon, Япония). Для анализа фотографий применяли программу ImageJ v. 1.5b (National Institutes of Health, США). Процент закрытия раневой поверхности оценивали по формуле:

$$\frac{S_0 - S_t}{S_0} \times 100\%,$$

где S_0 – начальная площадь раны; S_t – площадь раны на день t .

Измерения проводили на 3-и, 7-е сутки, так как на эти сроки приходится активное образование и созревание грануляционной ткани, а также начальные этапы эпителизации ран.

Нормальность распределения полученных результатов оценивали по критерию Шапиро-Уилка. Учитывая нормальное распределение, данные выражали как среднее значение $\pm$ стандартное

отклонение. Для оценки достоверности различий между группами использовался t-критерий Стьюдента для независимых переменных. Достоверно отличными считали результаты при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение.

Перед проведением экспериментов *in vivo* флуоресцентно светящиеся ЗФБ позитивные клетки были исследованы *in vitro*. Культивированные клетки, нанесенные на предметное стекло, излучали яркое зеленое флуоресцирующее свечение (рис. 1А). После 3-х циклов быстрого замораживания и быстрого отогрева все клетки окрашивались витальным красителем трипановым синим, что свидетельствовало о повреждении плазматической мембраны. Нарушение целостности клеток сопровождалось потерей флуоресценции (рис. 1Б).

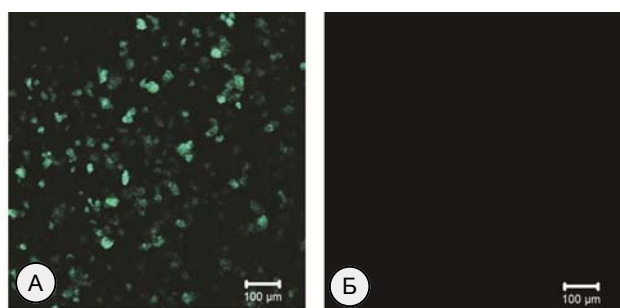


Рис. 1. Флуоресцирующие ЗФБ позитивные клетки на поверхности предметных стекол:

А – жизнеспособные; Б – летально поврежденные

Эти данные согласуются с результатами работы [16], в которой показано, что гибель клеток как путем апоптоза, так и некроза, сопровождается потерей флуоресценции ЗФБ. При этом в результате гибели путем некроза – а именно такой механизм повреждения клеток использован в настоящей работе – потеря флуоресценции происходила очень быстро.

На основании полученных результатов можно предположить, что ЗФБ конструкции могут быть использованы для определения жизнеспособности клеток. Действительно, в работе [3] было установ-

лено, что гашение флуоресценции клеток аденокарциномы 3230, трансфицированных ЗФБ, после замораживания-оттаивания строго коррелировало с двумя независимыми известными методами определения жизнеспособности – трипановым синим и бромистым этидием (коэффициент корреляции составлял 0,95 и 0,97, соответственно).

В ходе исследования *in vivo* было установлено, что при нанесении меченых клеток на эксцизионные кожные раны, флуоресценция также выявлялась только у живых ЗФБ позитивных МСК и не обнаруживалась при нанесении летально поврежденных клеток.

Флуоресцентный анализ срезов эксцизионных ран выполнялся через 30 минут после нанесения, затем на 1-е, 3-и и 5-е сутки. Через 30 минут после нанесения по всей поверхности раны были обнаружены ярко флуоресцирующие жизнеспособные клетки сферической формы. Распределение клеток внутри геля было равномерным (рис. 2А). Спустя сутки морфология МСК изменялась, клетки распластывались и были сгруппированы по несколько штук. На следующий срок наблюдения (3-и сутки) ЗФБ позитивных клеток было значительно меньше. Располагались они в виде достаточно крупных однородных скоплений, чередуясь с темными участками поверхности раны. К пятому дню эксперимента ярко светящиеся ЗФБ-позитивные клетки практически не обнаруживались.

Таким образом, проведенные исследования показали, что клетки остаются жизнеспособными до 5 суток после нанесения на поверхность раны, что подтверждалось наличием характерного флуоресцирующего свечения.

В многочисленных исследованиях о влиянии МСК на ранозаживление показано, что применение этого клеточного материала ускоряет образование и созревание грануляционной ткани, главным образом за счет активного ангиогенеза, а также существенно увеличивает скорость эпителизации поврежденных участков кожи [6, 12, 15, 18]. Считается, что стимулирующее действие МСК главным образом обусловлено не замещением

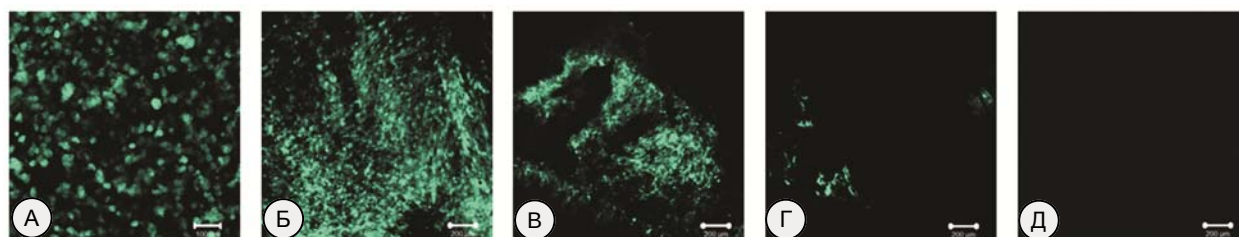


Рис. 2. Флуоресцирующие ЗФБ позитивные клетки на срезах кожных ран:

А – через 0,5 часа после нанесения; Б – через 1 сутки; В – 3-и сутки; Г – 5-е сутки;
Д – летально поврежденные клетки

дефекта дифференцирующимися клетками, а паракринным действием экспрессированных ими продуктов. Паракринный эффект МСК стимулирует иммуномодуляцию, ангиогенез, антиапоптоз, антирубцевание, хемоаттракцию и пр. [2, 6, 12, 15].

В ходе нашего эксперимента, планиметрические исследования выявили стимулирующее действие МСК в составе ГП на скорость закрытия эксцизионных ран на 3-и и 7-е сутки после введения клеток (**табл.**). Вместе с тем, при нанесении летально поврежденных клеток увеличение скорости закрытия ран обнаруживалось только на 3-е сутки, а к 7-м суткам практически не отличалось от контроля (самостоятельного заживления).

Таблица – Закрытие раневой поверхности эксцизионных кожных ран (%) при самостоятельном заживлении (контроль) и при нанесении ЖС-МСК и ЛП-МСК

Дни	Контроль	ЖС-МСК	ЛП-МСК
0	0	0	0
3	16,9±5,6%	29,5±4,9%*	21,1±5,9%*^
7	38,5±5,5%	52,2±5,1%*	40,6±5,7%^
14	96,6±3,2%	98,6±3,5%	98,7±1,2%

Примечание: * - $p \leq 0,05$ по отношению к самопроизвольному заживлению на соответствующие сутки наблюдения; ^ - $p \leq 0,05$ по отношению к живым МСК на соответствующие сутки наблюдения.

Как видно из **таблицы**, процент закрытия ран в обеих группах с МСК на 3-и сутки был существенно выше, чем в контрольной группе и составлял 29,5±4,9% для ЖС-МСК и 21,1±5,9% для ЛП-МСК, тогда как в контрольной группе показатель не превышал 16,9±5,6%. К 7-м суткам эксперимента скорость закрытия ран была сопоставима в группах ЛП-МСК и самостоятельного заживления (40,6±5,7% и 38,5±5,5%), тогда как в группе с ЖС-МСК полученные результаты были на 12-14% выше. На 14-е сутки наблюдения у животных отмечалась практически полная эпителизация раневой поверхности, и разницы между экспериментальными группами выявлено не было.

Эти результаты позволяют предположить, что в ранах, обработанных культивированными МСК, клетки оставались живыми в течение более длительного отрезка времени и все это время продолжали функционировать, оказывая паракринный эффект на окружающие клетки и ткани, тем самым положи-

тельно влияя на процесс заживления. В ранах с внесенными поврежденными клетками стимулирующий эффект наблюдался только в первые трое суток, что может служить доказательством ограниченного воздействия паракринных факторов. Данные, полученные в ходе планиметрического измерения и подсчета процента закрытия ран, сочетаются с результатами флуоресцентного анализа, который выявил сохранение жизнеспособности МСК до 4-5 суток. Летально поврежденные клетки, в свою очередь, лишь кратковременно стимулировали ранозаживление.

Полученные нами результаты согласуются с данными работ [4, 19], в которых была показана эффективность сочетанного использования МСК и ГП при лечении ожоговых и хронических незаживающих кожных ран. В настоящей работе показано, что стимулирующее влияние МСК на процессы закрытия ран проявляется на начальных этапах ранозаживления и зависит от жизнеспособности клеток. Более выраженное действие ЖС-МСК очевидно обусловлено тем, что клетки длительное время сохраняют жизнеспособность на поверхности раны, вырабатывая и секретируя биологически активные вещества. В то же время действие поврежденных клеток кратковременно, так как ограничивается лишь внутриклеточным содержанием ростовых факторов, которые высвобождаются на раневую поверхность при нанесении.

Выводы

1. Флуоресценция 3ФБ позитивных МСК выявляется только у жизнеспособных клеток и исчезает при их повреждении.
2. 3ФБ позитивные клетки при нанесении на эксцизионные кожные раны сохраняли жизнеспособность в течение 5 дней.
3. МСК оказывают стимулирующий эффект на ранозаживление эксцизионных кожных ран у мышей.
4. Скорость заживления ран зависит от жизнеспособности МСК и коррелирует со сроком их выживания *in vivo*.

Перспективы дальнейших исследований. В дальнейших исследованиях планируется изучить выживаемость МСК и процесс ранозаживления при внесении клеточных элементов на поверхность эксцизионных кожных ран в составе макропористых крионосителей, полученных из плазмы.

References

1. Couture P, Paradis-Massie J, Oualha-Morin N, Thibault G. Adhesion and transcellular migration of neutrophils and B lymphocytes on fibroblasts. *Exp Cell Res.* 2009; 315(13): 2192–206. PMID: 19394331. DOI: 10.1016/j.yexcr.2009.04.013
2. Duscher D, Barrera J, Wong VW, Maan ZN, Whittam AJ, Januszyk M, et al. Stem cells in wound healing: the future of regenerative medicine? A mini-review. *Gerontology.* 2015; 62(2): 216-25. PMID: 26045256. DOI: 10.1159/000381877
3. Elliott G, McGrath J, Crockett-Torabi E. Green fluorescent protein: A novel viability assay for cryobiological applications. *Cryobiology.* 2000 Jun; 40(4): 360-9. PMID: 10924267. DOI: 10.1006/cryo.2000.2258

4. Falanga V, Iwamoto S, Chartier M, Yufit T, Butmarc J, Kouttab N, et al. Autologous bone marrow–derived cultured mesenchymal stem cells delivered in a fibrin spray accelerate healing in murine and human cutaneous wounds. *Tissue Engineering*. 2007; 13(6): 1299–312. PMID: 17518741. DOI: 10.1089/ten.2006.0278
5. Galiano RD, Michaels J, Dobryansky M, Levine JP, Gurtner GC. Quantitative and reproducible murine model of excisional wound healing. *Wound Rep Reg*. 2004; 12(4): 485–92. PMID: 15260814. DOI: 10.1111/j.1067-1927.2004.12404.x
6. Kanji S, Das H. Advances of Stem Cell Therapeutics in Cutaneous Wound Healing and Regeneration. *Mediators Inflamm*. 2017; 2017: 5217967. PMID: 29213192. PMCID: PMC5682068. doi: 10.1155/2017/5217967
7. Liu L, Yu Y, Hou Y, Chai J, Hongjie D, Chu W, et al. Human umbilical cord mesenchymal stem cells transplantation promotes cutaneous wound healing of severe burned rats. *PLoS One*. 2014; 9(2): 1–8. PMID: 24586314. PMCID: PMC3930522. DOI: 10.1371/journal.pone.0088348
8. Lu F, Mizuno H, Uysal CA, Cai X, Ogawa R, Hyakusoku H. Improved viability of random pattern skin flaps through the use of adipose-derived stem cells. *Plast Reconstr Surg*. 2008; 121(1): 50–8. PMID: 18176205. DOI: 10.1097/01.prs.0000293876.10700.b8
9. Luo G, Cheng W, He W, Wang X, Tan J, Fitzgerald M, et al. Promotion of cutaneous wound healing by local application of mesenchymal stem cells derived from human umbilical cord blood. *Wound Rep Regen*. 2010; 18(5): 506–13. PMID: 20840520. DOI: 10.1111/j.1524-475X.2010.00616.x
10. Nie C, Yang D, Xu J, Si Z, Jin X, Zhang J. Locally administered adipose-derived stem cells accelerate wound healing through differentiation and vasculogenesis. *Cell Transpl*. 2011; 20: 205–16. PMID: 20719083. DOI: 10.3727/096368910X520065
11. Obata S, Akeda K, Imanishi T, Masuda K, Bae W, Morimoto R, et al. Effect of autologous platelet–rich plasma–releasate on intervertebral disc degeneration in the rabbit anular puncture model: a preclinical study. *Arthritis Research & Therapy*. 2012; 14(6): 1–11. PMID: 23127251. PMCID: PMC3674597. DOI: 10.1186/ar4084
12. Ojeh N, Pastar I, Tomic-Canic M, Stojadinovic O. Stem Cells in Skin Regeneration, Wound Healing, and Their Clinical Applications. *Int J Mol Sci*. 2015 Oct 23; 16(10): 25476–501. PMID: 26512657. PMCID: PMC4632811. doi: 10.3390/ijms161025476
13. Ojeh NO, Navsaria HA. An in vitro skin model to study the effect of mesenchymal stem cells in wound healing and epidermal regeneration. *J Biomed Mater Res Part A*. 2013; 102: 2785–92. PMID: 24115470. DOI:10.1002/jbm.a.34950
14. Ryu CH, Park SA, Kim SM, Lim JY, Jeong CH, Jun JA, et al. Migration of human umbilical cord blood mesenchymal stem cells mediated by stromal cell-derived factor-1/CXCR4 axis via Akt, ERK, and p38 signal transduction pathways. *Biochem Biophys Res Commun*. 2010; 398: 105–10. PMID: 20558135. DOI: 10.1016/j.bbrc.2010.06.043
15. Shingyochi Y, Orbay H, Mizuno H. Adipose-derived stem cells for wound repair and regeneration. *Expert Opin Biol Ther*. 2015; 15(9): 1285–92. PMID: 26037027. doi: 10.1517/14712598.2015.1053867
16. Strebel A, Harr T, Bachmann F, Wernli M, Erb P. Green fluorescent protein as a novel tool to measure apoptosis and necrosis. *Cytometry*. 2001 Feb 1; 43(2): 126–33. PMID: 11169577. doi: 10.1002/1097-0320(20010201)43:2<126::AID-CYTO1027>3.0.CO;2-J
17. Tykhvynska OO, Rogulska OY, Volkova NO, Revenko OB, Mazur SP, Volina VV, et al. The effect of human adipose-derived multipotent mesenchymal stromal cells in the fibrin gel on the healing of full-thickness skin excision wounds in mice. *Cell Organ Transplantation*. 2017; 5(1): 11–3. doi: 10.22494/cot.v5i1.65
18. Wu Y, Chen L, Scott PG, Tredget EE. Mesenchymal stem cells enhance wound healing through differentiation and angiogenesis. *Stem Cells*. 2007; 25(10): 2648–59. PMID: 17615264. DOI:10.1634/stemcells.2007-0226
19. Yang Y, Zhang W, Li Y, Fang G, Zhang K. Scalded skin of rat treated by using fibrin glue combined with allogeneic bone marrow mesenchymal stem cells. *Annals of Dermatology*. 2014; 26 (3): 289–95. PMID: 24966626. PMCID: PMC4069637. DOI: 10.5021/ad.2014.26.3.289

УДК 611.013.395:577.336:616.5-001.41-092.4

ФЛУОРЕСЦЕНТНА ВІЗУАЛІЗАЦІЯ МЕЗЕНХІМАЛЬНИХ СТРОМАЛЬНИХ КЛІТИН НА ПОВЕРХНІ ПОВНОШАРОВИХ ЕКСЦИЗІЙНИХ ШКІРНИХ РАН У МИШЕЙ

Тихвинська О. О., Рогульська О. Ю., Васильєв Р. Г., Петренко Ю. О.

Резюме. Мезенхімальні стромальні клітини покращують регенерацію шкіри і сприяють ремоделюванню позаклітинного матриксу завдяки імунomodуючій і регуляторній дії.

У роботі візуалізували мічені зеленим флуоресцентним білком мезенхімальні стромальні клітини жирової тканини на поверхні повношарових ексцизійних шкірних ран у мишей і визначали їх виживаність методом конфокальної флуоресцентної мікроскопії.

На поверхню експериментальних шкірних ран наносили 200–250 тис. життєздатних або летально пошкоджених клітин, які були мічені зеленим флуоресцентним білком в гелі із плазми крові людини. Летальне пошкодження досягали шляхом швидкого заморожування до температури рідкого азоту і швидкого

відігріву в середовищі без додавання кріопротекторів. Пошкодження клітинної мембрани підтверджували методом забарвлення трипановим синім. Флуоресцентний аналіз зрізів ексцизійних ран проводили через 30 хвилин після нанесення, потім на 1-у, 3-ю і 5-ту добу спостереження. Репаративну активність мезенхімальних стромальних клітин оцінювали планіметричним методом на 3-й, 7-й і 14-й день експерименту. Встановлено, що трансфіковані мічені зеленим флуоресцентним білком позитивні клітини, нанесені на рану, виживали і зберігали флуоресценцію протягом 5 днів. Гибель клітин призводила до повного зникнення флуоресценції. Застосування мезенхімальні стромальні клітини з високою життєздатністю прискорювало закриття ран у мишей на 12-14% у порівнянні зі спонтанним загоєнням (контрольна група) на 3-й день дослідження. Позитивний репаративний ефект зберігався протягом 7-ми днів спостереження, тоді як летально пошкоджені клітини мали лише короточасну стимулюючу дію. Таким чином, результати, отримані в ході планіметричних вимірювань і підрахунку відсотка закриття ран, підтверджують дані флуоресцентного аналізу. Отримані результати вказують на те, що швидкість загоєння ран залежить від життєздатності мезенхімальних стромальних клітин і корелює із строками їх виживання *in vivo*.

Ключові слова: флуоресценція, зелений флуоресцентний білок, мезенхімальні стромальні клітини, ексцизійні рани.

UDC 611.013.395: 577.336: 616.5-001.41-092.4

Fluorescent Visualization of Mesenchymal Stromal Cells on the Surface of Full-Layer Excisional Skin Wounds in Mice

Tykhvynska O., Rogulska O., Vasilyev R., Petrenko Yu.

Abstract. Application of mesenchymal stromal cells improves skin regeneration due to immunomodulatory action and facilitation of extracellular matrix remodeling. However, there is a need to deepen our knowledge about the main mechanisms involved in healing stimulation via cell therapeutics.

The purpose of the work was to assess the survival of mesenchymal stromal cells on the surface of full-thickness skin wounds in mice.

Material and methods. Adult male Balb / C mice (n = 27) at the age of 5-6 months were used for modeling the skin wounds. To mimic the healing process in humans and prevent contraction, the edges of the wounds were fixed with a polymer medical plaster and glue. Viable or lethally damaged green fluorescent protein labeled cells within blood plasma-based gel in concentration $200-250 \times 10^3$ were applied on the wound surface. Plasma-based gel was prepared by direct mixture of human platelet poor plasma with calcium chloride and serum. Lethal cell damage was achieved by rapid immersion of suspension into liquid nitrogen with following rapid thawing without addition of any cryoprotectants. Cell membrane disruption was tested by Trypan blue staining. The reparative activity of mesenchymal stromal cells was evaluated at day 3, 7, and 14 after wounding using a planimetric method. Cell fluorescence *in vivo* and *in vitro* was confirmed by confocal microscopy. Photographs were then analyzed using the ImageJ 1.50b software.

Results and discussion. The obtained results showed that rapid freezing with following rapid thawing led to disruption of plasma membrane in 98-99% of cells in suspension. Cell damage was accompanied by complete loss of fluorescence. When applied on the wound surface without any additional manipulations, transfected green fluorescent protein labeled positive cells remained viable and maintained fluorescence up to 5 days. Plasma-based gel ensured optimal conditions for cell survival in wounding site acting as a supportive extracellular matrix. The application of mesenchymal stromal cells suspension with high viability accelerated the wound closure in mice by 12-14% compared to spontaneous healing (control group) at day 3 of examination. Positive healing effect persisted for at least 1 week, while lethally damaged cells had a short-term stimulating effect. Planimetric assay of wound closure fully confirmed our data achieved using a confocal microscopy.

Conclusions. Reparative effect of mesenchymal stromal cells observed at the early stages of wound healing could be driven by the release of growth factors improving vascularization and proliferation of cells in surrounding tissues. Obtained results indicate that the rate of wound healing depends on mesenchymal stromal cells viability and correlates with terms of their survival *in vivo*.

Keywords: fluorescence, green fluorescence protein, mesenchymal stromal cells, excision wounds.

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

Стаття надійшла 30.03.2019 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

БІОХІМІЧНИЙ МЕТОД АНТРОПОГЕНЕТИКИ ЯК ОСНОВА ДІАГНОСТИКИ І ПРОФІЛАКТИКИ СПАДКОВОЇ ПАТОЛОГІЇ

Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова,
Україна

shevchukti77@gmail.com

Розглянуто основні принципи профілактики спадкової патології. Відмічено актуальність неонатальної профілактики з використанням масових і селективних скринінгових програм. Біохімічний метод лежить в основі профілактичного скринінгу населення на виявлення спадкової патології. В Україні розроблені програми скринінгу для таких чотирьох захворювань: фенілкетонурія, вроджений гіпотиреоз, адреногенітальний синдром і муковісцидоз. Підкреслено, що рання діагностика спадкових хвороб за допомогою визначення певних біохімічних маркерів та своєчасне лікування дозволяє знизити рівень дитячої смертності, зупинити розвиток важких форм захворювання, зменшити формування ранньої інвалідності та покращити якість життя пацієнтів. Розглянуто основні вирішувальні можливості, показання до застосування біохімічного методу та матеріали для дослідження. Біохімічний метод дає можливість визначити фенотип організму на рівні первинного продукту гена, формування його активної форми, на етапі метаболічних перетворень і формування проміжних або кінцевих продуктів обміну. Крім того біохімічний метод дозволяє визначити дефіцит або надлишок певної речовини, її аномальні метаболіти, відхилення в активності ферментів. Особлива актуальність цього методу відмічається у випадках, коли генотип змінений, а клінічні симптоми хвороби відсутні, і, навпаки, при нормальному генотипі відмічається порушення біохімічних показників організму. Діагностичне значення мають наступні методики: флуорометрія, хроматомас-спектрометрія, спектрофотометрія, тонкошарова хроматографія, іонообмінна рідинна хроматографія, тандемна мас-спектрометрія. Пріоритетним завданням сучасних скринінгових програм є розширення переліку спадкових захворювань, для яких доцільно застосовувати неонатальний скринінг та удосконалення біохімічних скринуючих методик в напрямку підвищення їх точності, доступності та зниження фінансових затрат.

Ключові слова: спадкові хвороби, неонатальний скринінг, біохімічний метод.

Вступ. Основою всієї спадкової патології є нові мутації або ті, що успадковуються від попередніх поколінь. Мутаційний процес варто розглядати в еволюційно-генетичному, медико-психологічному та соціальному аспектах. Пацієнти зі спадковими захворюваннями в більшій мірі потребують медичної допомоги, оскільки мають знижені можливості організму для підтримання біохімічного, імунологічного і гормонального гомеостазу. Медико-соціальними наслідками спадкової патології є рання смертність, хронічний перебіг, високий рівень інвалідизації, економічні затрати на утримання таких хворих, зниження якості і тривалості життя [28]. Важкість і прогресивний перебіг генетичних хвороб створюють певну психологічну напругу в родині, оскільки вимагають не лише матеріальних затрат, а й фізичних і моральних сил [2, 40]. Тому профілактика спадкової патології повинна займати одне із провідних місць в практичній діяльності лікаря і в системі охорони здоров'я на рівні держави.

Профілактику спадкової патології можна здійснювати на всіх етапах онтогенезу, починаючи з моменту зачаття і закінчуючи загально-популяційним обстеженням. Преконцепційна профілактична програма забезпечує зниження ризику народження хворої дитини і дає можливість прийняти рішення стосовно дітонародження. Вона включає планування дітонародження, покращення умов існування людини, контроль вмісту мутагенів і тератогенів в оточуючому середовищі [16, 26, 42]. Пренатальна профілактика базується на виявленні вагітних з ризиком народження хворих дітей і дозволяє встановити діагноз вродженої чи спадкової патології внутрішньоутробно, розробити пренатальне або неонатальне лікування, а також, при згоді батьків і суворих показаннях, перервати вагітність [3, 6, 34]. Важливе значення мають профілактичні програми, які застосовуються у новонароджених і мають на меті виділення групи ризику для подальшого обстеження і лікування. Це так званий масовий неонатальний скринінг, якому підлягають всі новонароджені [13, 36].

В основі більшості профілактичних програм лежить біохімічний метод антропогенетики, який передбачає визначення біохімічного фенотипу організму. Для розуміння можливостей біохімічного методу варто згадати основні рівні експресії генів, які починаються синтезом всіх видів РНК і закінчуються формуванням фенотипу організму. Біохімічний метод дає можливість оцінити фенотип на рівні синтезу первинного продукту гена, посттрансляційної модифікації білка і формування його активної форми, на рівні метаболічних перетворень поліпептиду і виявлення проміжних або кінцевих продуктів обміну в біологічних рідинах організму.

Враховуючи етіологію спадкових захворювань стає зрозумілим і логічним застосування для їх діагностики цитогенетичних і молекулярно-генетичних методів, які точно дозволяють встановити тип мутації. Але подальше вивчення причин і особливостей прояву патологічного фенотипу при спадкових захворюваннях вказало на необхідність поєднаного застосування кількох методів, оскільки молекулярно-генетичні методи вивчають генотип, а біохімічні – фенотип. Біохімічний метод є основним і у вторинній профілактиці спадкової патології і має за мету попередження клінічних проявів хвороби, тобто патологічного фенотипу, у осіб зі зміненим генотипом [35].

Крім того, є випадки, коли при зміненому генотипі фенотип не порушений і клінічних проявів хвороби немає, і, навпаки, відсутність мутацій не завжди є повною гарантією нормального біохімічного фенотипу. Як відомо, реалізація дії гена – це складний багатоетапний процес, який вимагає чіткої регуляції, оскільки забезпечує синтез специфічних білків в необхідній кількості в клітинах різних тканин. Визначення рівня порушення експресії гена є важливим завданням діагностичної медицини. Тут на допомогу приходять застосування саме біохімічного методу, який включає багато різних методик і може бути спрямований на визначення певних речовин залежно від патогенезу хвороби. Так, можна виявити надмірну кількість певної речовини, яка накопичується в організмі в результаті порушення її метаболізму; аномальні метаболіти в біологічних рідинах; дефіцит або повну відсутність нормального метаболіту; порушення активності ферменту, який відповідає за певну реакцію [17].

Поява симптомів спадкового захворювання залежить від того, який рівень реалізації спадкової інформації порушений і, відповідно, яка ступінь активності певних ферментів. Маніфестація хвороб порушення обміну речовин може бути відразу після народження або впродовж першого року життя часто неспецифічними або невираженими симптомами. Актуальність застосування біохімічного ме-

тоду пояснюється його можливостями діагностувати спадкові захворювання обміну речовин ще до появи перших клінічних симптомів патології, а у випадках неспецифічної симптоматики дозволяє точно поставити діагноз [14].

Різноманітність методів антропогенетики та їх вирішувальні можливості зумовлюють певну системність у їх використанні, адже якщо застосовувати максимально можливу кількість методів діагностики, то кожне обстеження буде тривалим, не завжди доцільним і економічно затратним. У людини неможливо виключити всі спадкові захворювання, тому початкова схема обстеження пацієнта базується на клінічних симптомах хвороби, генеалогічних даних, результатах загально-клінічних та біохімічних обстежень, які дозволяють поетапно виключити певні групи спадкової патології, так звані просіюючі методи.

На відміну від інших методів антропогенетики біохімічний метод є багатоступеневим і лежить в основі біохімічного скринінгу населення для виявлення певної категорії спадкових хвороб. Доведено, що рання діагностика спадкових хвороб за допомогою визначення певних біохімічних маркерів та своєчасне лікування дозволяє знизити рівень дитячої смертності, зупинити розвиток важких форм захворювання, зменшити формування ранньої інвалідності та покращити якість життя пацієнтів [18].

Використання просіюючих біохімічних методик складається з двох етапів: перший етап – первинний скринінг, основна мета якого полягає у виявленні і відборі групи ризику для подальшого другого етапу, який передбачає уточнення діагнозу. Первинне обстеження може бути масовим і селективним. Масове просіювання новонароджених на спадкові захворювання проводиться, якщо вони без своєчасного профілактичного лікування значно знижують життєздатність, призводять до інвалідизації або мають високу і ранню летальність; якщо ці захворювання точно діагностуються біохімічним методом на доклінічному етапі; ефективно лікуються, мають частоту 1:10000 і більше; клінічні прояви захворювання повинні бути добре вивчені; якщо рання діагностика і подальше лікування забезпечує формування нормального фенотипу, так зване нормокопіювання.

Критеріями вибору діагностичних методів, які використовуються для скринінгу є економічність, швидкість, діагностична значущість, надійність, доступність біоматеріалу, а також зручність його отримання в малих кількостях і можливість транспортування. Біохімічний метод відповідає таким критеріям.

Матеріалом для біохімічного методу є сеча, піт, плазма і сироватка крові, форменні елементи крові, культура клітин (фібробласти, лімфоцити),

спинномозкова рідина, амніотична рідина, біоптати м'язів, шкіри та тканини інших органів. Найчастіше матеріалом для дослідження є кров з п'ятки, забір якої проводять на 3 – 5 день життя новонародженого на спеціальний фільтрувальний папір. Набрані зразки відправляють в спеціальні лабораторії, які займаються скринінговими дослідженнями.

Селективний біохімічний скринінг проводиться серед певної групи населення з підозрою на спадковий дефект або серед яких можна очікувати зростання хворих зі спадковою патологією. Основними показами до селективного скринінгу є: порушення нервової системи, тону м'язів, жовтяниця, блювання, специфічний запах поту і сечі, порушення кислотно-лужної рівноваги, затримка психомоторного розвитку, розумова відсталість, диспептичні розлади, непереносимість деяких продуктів та ліків, порушення фізичного розвитку (затримка росту, деформація кінцівок) та інші симптоми спадкових хвороб (катаракта, глухота, специфічний запах сечі тощо). З боку інших органів та систем показаннями до неонатального скринінгу є ураження печінки (гепатоспленомегалія, холестази, печінкова недостатність, асцит), серця (кардіоміопатія, аритмія), нирок (збільшення нирок, ниркова недостатність), зміна форми і розмірів голови [25]. Так, наприклад, у людей із вродженою катарактою доцільним є проведення скринінгу на галактоземію; серед хворих з частими обструктивними захворюваннями легень – на муковісцидоз. У більш старших дітей для обов'язкового призначення біохімічного методу є такі стани: затримка фізичного, розумового і нервово-психічного розвитку, втрата набутих навичок, поява симптомів, характерних для будь-яких спадкових захворювань. У дорослих біохімічний метод застосовується для підтвердження спадкового дефекту або гетерозиготного носійства.

В селективних програмах можуть використовуватися як прості якісні реакції (наприклад, тест з хлоридом заліза для виявлення фенілкетонурії), так і більш складні і точні методи. Електрофорез гемоглобінів діагностує групу захворювань гемоглобінопатій; газова і рідинна хроматографія використовується для діагностики хвороб обміну органічних кислот, аміноацидопатій; спектрофлуориметрія для визначення активності певного фермента тощо [4, 10].

Існують прості якісні експрес-тести, які використовуються для сечового скринінгу і дають можливість виявити широке коло метаболічних дефектів. Як правило такі реакції характерні для цілої групи спадкових захворювань. Наприклад, проба Фелінга (тест з хлоридом заліза) дає темно-зелене забарвлення сечі при деякій аміноацидопатіях [31]. Проба Легала на кетонів тіла забарвлює сечу в червоний колір. При порушенні вуглеводного обміну

(цукровий діабет, вроджена непереносимість лактози, галактоземія, ниркова глюкозурія) проба Бенедикта забарвлює сечу від зеленого до оранжевого кольору.

Уточнення діагнозу вимагає застосування кількісних високотехнологічних методів біохімічної діагностики: газової і рідинної хроматографії, мас-спектрометрії, амінокислотного аміноаналізатора, колориметричного методу тощо. Хроматографічні технології дозволяють ефективно розділяти складні багатоконпонентні суміші в результаті різної взаємодії компонентів суміші з рухомою і нерухомою фазами хроматографічної колонки. Мас-спектрометрія має деякі переваги, оскільки дозволяє отримати не лише якісну характеристику досліджуваного матеріалу, а й кількісну (молекулярну масу або концентрацію молекул і їх фрагментів). Перспективним є тандемна мас-спектрометрія, яка не вимагає тривалої підготовки проб для проведення аналізу, проводиться швидко і одночасно дає якісну і кількісну характеристику досліджуваного біоматеріалу [24].

Для селективного біохімічного скринінгу на виявлення лізосомних хвороб накопичення, таких як мукополісахаридози, сфінголіпідози, глікопротеїнози, можна використати метод тонкошарової хроматографії, який дозволить визначити наявність специфічних олігосахаридів в сечі [29, 44].

Велику групу спадкових хвороб складають аміноацидопатії, в основі яких лежать генетично детерміновані дефекти метаболізму амінокислот. Сюди відносять фенілкетонурію, алькаптонурію, тирозинемію, гомоцистинемію, гістидинемію та ін. Обмін амінокислот може порушуватися внаслідок дефіциту кількох ферментів, які приймають участь на різних етапах метаболізму, тому виділяють кілька типів захворювання, які є окремими нозологічними формами. В патогенезі аміноацидопатій основну роль відіграють біохімічні порушення в наслідок дефіциту певного ферменту і накопичення в біологічних рідинах і тканинах тої чи іншої амінокислоти або її продуктів метаболізму. Тому використання біохімічного методу антропогенетики є досить ефективним як для первинного неонатального скринінгу хвороб порушення обміну амінокислот, так і для диференціальної діагностики аміноацидопатій [7, 39]. Одним із біохімічних методів визначення амінокислот та їх похідних в біологічних рідинах є рідинна тандемна хроматомас-спектрометрія з іонізацією в електрофорезі, який дозволяє провести скринінг великої кількості новонароджених і селективне обстеження дітей з підозрою на спадкові захворювання обміну амінокислот [33].

Фенілкетонурія вперше була описана в 1934 році лікарем Asbjorn Folling. Це перше захворювання обміну речовин, яке вдалося ідентифікувати

скринінговим методом, що почали широко впроваджувати в США в другій половині 60-х років минулого століття. Раннє виявлення фенілкетонурії і вчасний початок дієтотерапії запобігає важкій розумовій відсталості, хоча через деякий час можуть виявлятися незначні інтелектуальні і нервово-психічні розлади [9]. Для скринінгу фенілкетонурії можна використовувати мікробіологічний тест Гатрі, тонкошарову хроматографію або флуориметричний метод. Точнішим є метод мас-спектрометрії, а для диференційної діагностики форм фенілкетонурії необхідне визначення біоптеринів в сечі або проведення проби з тетрагідробіоптерином [45].

Масовий неонатальний скринінг на фенілкетонурію з охопленням 98 – 99 % всіх новонароджених проводиться в Україні з 2006 року. При цьому застосовується флуоресцентний метод визначення фенілаланіну в сухих плямах крові, забраної не раніше 48 годин після народження. У випадках виявлення гіперфенілаланінемії рекомендується проведення кількісного визначення амінокислот методами рідинної хроматографії або тандемної мас-спектрометрії в спеціальних діагностичних центрах. Перспективним є впровадження моніторингу дорослих пацієнтів з дефіцитом фенілаланінгідроксилази шляхом створення єдиного реєстру таких хворих з подальшим забезпеченням їх дієтичним харчуванням та лікарськими засобами з метою попередження прогресування симптомів хвороби і покращення якості життя [30].

Скринінг на вроджений гіпотиреоз ґрунтується на визначенні вмісту в крові тироксину (який у хворих буде знижений) або тиреотропного гормону (який буде підвищений). Раннє виявлення патології і призначення замісної гормональної терапії дозволяє попередити у хворих розумову відсталість, відставання фізичного і нервово-психічного розвитку, метаболічний синдром [46]. При народженні клінічні симптоми вродженого гіпотиреозу є недостатньо специфічними для ранньої діагностики, що доводить актуальність проведення масового скринінгу новонароджених на цю патологію [1, 22]. Крім того важливим моментом є діагностика так званого транзиторного гіпотиреозу, причиною якого можуть бути йододефіцит матері, прийом лікарських препаратів, аутоімунні процеси, недоношеність [8]. Лікування транзиторного вродженого гіпотиреозу триває лише 2 – 3 роки, що дає можливість уникнути позитивної недоцільної гормонотерапії з її побічними ефектами [27]. Застосовують переважно імуноферментний метод діагностики, але для більш точної діагностики – тандемну мас-спектрометрію.

Для скринінгу на адреногенітальний синдром використовують визначення вмісту 17- α -оксипро-

гестерону в крові імуноферментним або методом рідинної хроматографії з наступною тандемною мас-спектрометрією [47]. Неонатальний скринінг дозволяє попередити розвиток сільвтрачаючої форми адреногенітального синдрому, яка проявляється в перші місяці життя наднирковою недостатністю і характеризується високою смертністю [15, 37, 41].

Дослідження, проведені в державах, де впроваджено більше як 40 років впровадження неонатального скринінгу на муковісцидоз, показують зростання тривалості життя хворих, у яких проводилось лікування відразу після народження [43]. Програми по виявленню муковісцидозу поширені в деяких європейських державах, Австралії, більшості держав Північної Америки. Частіше дослідження складається з двоетапного тесту визначення імунореактивного трипсиногену з наступним молекулярно-генетичним дослідженням [21, 23]. З метою зменшення випадків псевдопозитивних результатів скринінгових тестів на муковісцидоз науковцями Нідерландів запропоновано чотириохступеневе обстеження: визначення реактивного трипсину і білку, асоційованого з панкреатитом з наступним ДНК-аналізом і розширеним секвенуванням по Сенгеру [12].

Впровадження скринінгових програм в кожній країні вимагає великої підготовчої роботи, достатнього фінансування, навчання медичного персоналу, організаційних заходів, забезпечення відповідною апаратурою і реактивами, а також проведення просвітницької роботи з населенням, так як скринінг є добровільним [19, 20, 32].

Неонатальний скринінг проводиться в багатьох країнах світу і охоплює понад 45 спадкових захворювань обміну речовин. До них входять різні форми гемоглобінопатій, аміноацидури, порушення окислення жирних кислот, органічних ацидури, а також фенілкетонурії, вродженого гіпотиреозу, муковісцидозу, адреногенітального синдрому, галактоземії [11, 38].

В Україні розроблені програми скринінгу для таких чотирьох захворювань: фенілкетонурія, вроджений гіпотиреоз, адреногенітальний синдром і муковісцидоз з використанням імунофлуориметричного методу. Враховуючи високу малюкову і дитячу смертність та значну інвалідність в Україні в 2017 році розпочато розробку і подальше впровадження спеціальної програми, метою якої є розширення переліку спадкових захворювань обміну речовин до 29 нозологій, для яких доцільно застосовувати масовий неонатальний скринінг за допомогою новітніх високоефективних методів біохімічної діагностики. Реалізація даної програми дозволить знизити рівень ранньої дитячої інвалідизації, зменшити показники неонатальної, малюкової і дитячої смертності, створити реєстр і облік хворих

на спадковій хвороби з метою медико-генетичного консультування [5].

Заключення. Спадкова патологія у людини є результатом спадкової мінливості, яка в свою чергу є основою розвитку людини як біологічного виду. Враховуючи закономірності передачі і реалізації спадкової інформації вчені мають можливість робити точні прогнози щодо попередження прояву певного захворювання в ряду поколінь. Тому профілактика спадкової патології займає чільне місце в системі охорони здоров'я населення і реалізується у двох основних напрямках: сімейна профілактика базується на прогнозуванні і попередженні нових випадків захворювання в певній родині; по-

пуляційна – заснована на спеціальних скринінгових програмах, яким підлягають всі вагітні жінки та новонароджені.

Основним методом скринуючих досліджень є біохімічний, оскільки він відповідає всім необхідним критеріям: економічність, швидкість, зручність, висока ефективність, доступність, можливість охоплення великої кількості населення.

Перспективним профілактичним напрямком роботи галузі охорони здоров'я є розширення переліку захворювань, для яких доцільно застосовувати неонатальний скринінг за допомогою новітніх високоефективних методів біохімічної діагностики.

Referens

- Ahmad N, Irfan A, Al Saedi SA. Congenital hypothyroidism: Screening, diagnosis, management, and outcome. *J Clin Neonatol*. 2017; 6:64-70. doi: 10.4103/jcn.JCN_5_17
- Andreiko BV. Sotsialni problemy, shcho determinuiut emotsiini stany batkiv dytyny z porushenniam rozvytku. *Teoriia i praktyka suchasnoi psykholohii*. 2016; 2: 103-7. [Ukrainian]
- Aneke JC, Okocha CE. Sick cell disease genetic counseling and testing: A review. *Arch Med Health Sci*. 2016; 4:50-7. doi: 10.4103/2321-4848.183342
- Angastiniotis M, Lobitz S. Thalassemias: An Overview. *International Journal of Neonatal Screening*. 2019; 5(1): 16. doi: 10.3390/ijns5010016
- Antipkin YuH, Znamenska TK, Vorobiova OV, Kuznietsov IE, Dzhenchako OO. Praktychni kroky shchodo udoskonalennia diahnozyky spadkovykh khvorob obminu rechovyn u novonarodzhennykh ta ditei starshoho viku v Ukraini. *Neonatolohiia, khirurhiia ta perynatalna medytsyna*. 2019; IX; 1 (31): 5-15. [Ukrainian]
- Antoniuk OP, Hnateiko OZ, Prokopchuk NM, Helner NV. Suchasnyi stan pryrodzhennykh vad rozvytku liudyny. *Visnyk problem biolohii i medytsyny*. 2016; 2; 3 (130): 12-9. [Ukrainian]
- Borrajó GJC. Newborn Screening for Phenylketonuria: Latin American Consensus Guidelines. *Journal of Inborn Errors of Metabolism and Screening*. 2016; 4: 1-5. doi: 10.1177/2326409816682764
- Bekhit OEM, Yousef RM. Permanent and Transient Congenital Hypothyroidism in Fayoum, Egypt: A Descriptive Retrospective Study. *PLoS ONE*. 2013; 8(6): e68048. doi: 10.1371/journal.pone.0068048
- Brown CS, Lichter-Konecki U. Phenylketonuria (PKU): A problem solved? *Mol Genet Metab Rep*. 2016 Mar; 6: 8–12. doi: 10.1016/j.ymgmr.2015.12.004
- Daniel YA, Henthorn J. Newborn screening for sickling and other haemoglobin disorders using tandem mass spectrometry: A pilot study of methodology in laboratories in England. *J Med Screen*. 2016 Dec; 23(4): 175-8. PMID: 26965059. doi: 10.1177/0969141316631008
- Daniel Y, Elion J, Allaf B, Badens C, Bouva MJ, Brincat I, et al. Newborn Screening for Sick le Cell Disease in Europe. *International Journal of Neonatal Screening*. 2019; 5(1): 15. doi: 10.3390/ijns5010015
- Dankert-Roelse JE, Bouva MJ, Jakobs BS, Janssens HM, Winter-de Groot KM, et al. Newborn blood spot screening for cystic fibrosis with a four-step screening strategy in the Netherlands. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2019; 18(1): 54–63. DOI: 10.1016/j.jcf.2018.07.008
- Deryabina SS. Neonatalnyi skringing: eticheskie voprosy rasshireniya spektra skriniruemykh zabolevaniy. *Voprosy sovremennoy pediatrii*. 2015; 14 (6): 714-21. [Russian]
- Ficioglu C. New tools and approaches to newborn screening: ready to open Pandora's box? *Cold Spring Harb Mol Case Stud*. 2017; 3: a001842. doi: 10.1101/mcs.a001842
- Horovtsova MV, Semenovych OB. Pizni formy adrenohenitalnoho syndromu. Suchasnyi ohliad problemy. *Mizhnarodnyi naukovyi zhurnal*. 2016; 9: 22-5. [Ukrainian]
- Hrabar VV, Arbuzova SB, Feskov OM, Nikolaienko MI, Tetlichenko AH. Alhorytm prekontseptsiiinoho i prenatalnoho monitorynha v rodynakh z porushenniamy reproduktyvnoi funktsii. *Visnyk problem biolohii i medytsyny*. 2015; 1(117): 121-6. [Ukrainian]
- Hryshko YuM. Spadkovist yak prychyna i umova rozvytku khvorob. *Svit medytsyny ta biolohii*. 2016; 2 (56): 172-6. [Ukrainian]
- Harvey L, Levy. A Life in Newborn Screening. *Int J Neonatal Screen*. 2016; 2: 14. doi: 10.3390/ijns2040014
- Kellar-Guenther Y, Sontag MK, Linder E, Singh S, Sheller R, Ojodu J. Analyzing Patterns in NewSTEPs Site Review Recommendations: Practical Applications for Newborn Screening Programs. *Int J Neonatal Screen*. 2019; 5: 13. doi: 10.3390/ijns5010013

20. Kelly N, Makarem DC, Wasserstein MP. Screening of Newborns for Disorders with High Benefit-Risk Ratios Should Be Mandatory. *J Law Med Ethics*. 2016 Jun; 44(2): 231–40. doi: 10.1177/1073110516654133
21. Kharrazi M. Evaluation of a New Newborn Screening Model for Cystic Fibrosis. *The Journal of Pediatrics*. 2016; 175: 7–9. doi: 10.1016/j.jpeds.2016.05.022
22. Lain S, Trumpff C, Grosse SD, Olivieri A, Van Vliet G. Are lower TSH cutoffs in neonatal screening for congenital hypothyroidism warranted? *European Journal of Endocrinology*. 2017; 177(5): 1–12. DOI: 10.1530/EJE-17-0107
23. Mak DYF, Sykes J, Stephenson AL. The benefits of newborn screening for cystic fibrosis: The Canadian experience. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2016; 15 (3): 302–308. doi: 10.1016/j.jcf.2016.04.001
24. Martínez-Morillo E, García B, Menéndez FV. Challenges for Worldwide Harmonization of Newborn Screening Programs. *Clinical Chemistry*. 2016; 62(5): 689–98. doi: 10.1373/clinchem.2015.240903
25. Mavropulo TK. Urodzheni porushennia metabolizmu u novonarodzhennykh – neobkhdnist skryninhu. *Semeinaia medytsyna*. 2014; 6: 147–52. [Ukrainian]
26. Mishchenko VP, Rudenko IV, Holubenko MYu, Stamova NO. Efektyvnist prekontsepsiinoi profilaktyky hestatsiinykh uskladnen shliakhom zastosuvannia folativ. *Visnyk Vinnytskoho natsionalnoho medychnoho universytetu*. 2018; 22(1): 194–7. [Ukrainian]
27. Mitchell ML, Hsu Ho-Wen. Unresolved Issues in the Wake of Newborn Screening for Congenital Hypothyroidism. *The Journal of Pediatrics*. 2016; 173: 228–31. doi: 10.1016/j.jpeds.2016.03.024
28. Mykytenko DO. Obgruntuvannia shliakhiv udoskonalennia medyko-henetychnoi dopomohy naselenniu na osnovi sotsiologichnykh opytuvan. *Ukraina. Zdorovia natsii*. 2017; 2 (43): 67–74. [Ukrainian]
29. Mytsyk NY, Olkhovych NV, Horovenko NH. Selektivnyi biokhimichnyi skryninh lizosomnykh khvorob nakopychennia metodom tonkosharvoi khromatohrafii olihosakharydiv. *Visnyk problem biolohii i medytsyny*. 2016; 1(126): 222–7. [Ukrainian]
30. *Nakaz Ministerstva okhorony zdorovia Ukrainy vid 19.11.2015 № 760 «Unifikovanyi klinichni protokol pervynnoi, vtorynnoi (spetsializovanoi) ta tretynnoi (vysokospetsializovanoi) medychnoi dopomohy. Fenilketonuriia ta inshi hiperfenilalaninemii».*
31. Netiukhailo LH. Metabolizm aminokyslot, spetsyfichni shliakhy peretvoren aminokyslot, spadkovi enzymopatii. *Visnyk problem biolohii i medytsyny*. 2012; 2; 1(92): 11–3. [Ukrainian]
32. Neumann K, Chadha S, Tavartkiladze G, Bu X; White KR. Newborn and Infant Hearing Screening Facing Globally Growing Numbers of People Suffering from Disabling Hearing Loss. *Int J Neonatal Screen*. 2019; 5: 7. doi: 10.3390/ijns5010007
33. Nikolaeva EA, Mamedov IS, Zolkina IV. Sovremennyye tehnologii diagnostiki nasledstvennykh bolezney obmena aminokyslot. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii*. 2011; 4: 20–30. [Russian]
34. Phadke SR, Puri RD, Ranganath P. Prenatal screening for genetic disorders: Suggested guidelines for the Indian Scenario. *Indian J Med Res*. 2017; 146: 689–99. PMID: 29664026. doi: 10.4103/ijmr.IJMR_1788_15
35. Seema R, Lalani. Current Genetic Testing Tools in Neonatal Medicine. *Pediatrics and neonatology*. 2017; 58(2): 111–21. DOI: 10.1016/j.pedneo.2016.07.002
36. Sharma Pandey A, Joshi S, Rajbhandari R, Kansakar P, Dhakal S, Fingerhut R. Newborn Screening for Selected Disorders in Nepal: A Pilot Study. *International Journal of Neonatal Screening*. 2019; 5(2): 18. doi: 10.3390/ijns5020018
37. Speiser PhW, Arlt W, Auchus RJ, Baskin LS, Conway GS. Congenital Adrenal Hyperplasia Due to Steroid 21-Hydroxylase Deficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2018; 103(11): 4043–88. doi: 10.1210/jc.2018-01865
38. Streetly A, Sisodia R, Dick M, Latinovic R, Hounsell K, Dormandy E. Evaluation of newborn sickle cell screening programme in England: 2010–2016. *Arch Dis Child*. 2018 Jul; 103(7): 648–53. PMID: 29104181. PMCID: PMC6047151. doi: 10.1136/archdischild-2017-313213
39. Sumaily KM, Mujamammi AH. Phenylketonuria: A new look at an old topic, advances in laboratory diagnosis, and therapeutic strategies. *Int J Health Sci (Qassim)*. 2017; 11(5): 63–70. PMID: 29114196. PMCID: PMC5669513
40. Shyshova IO, Ratsul AB. Osoblyvosti roboty iz batkamy doshkilnykiv, yaki maiut problemy rozvytku. *Naukovi zapysky. Seriya: Pedagogichni nauky*. 2011; 101: 381–8. [Ukrainian]
41. Tajima T, Fukushi M. Neonatal mass screening for 21-hydroxylase deficiency. *Clin Pediatr Endocrinol*. 2016 Jan; 25(1): 1–8. PMID: 26865749. doi: 10.1297/cpe.25.1
42. Torianyk VM, Pokutnia NV. Poshyrennist vrodzhenoi patolohii novonarodzhennykh u Lebedynskomu raioni Sumskoi oblasti. *Pryrodnychi nauky*. 2018; 15: 37–42. [Ukrainian]
43. Tridello G, Castellani C, Meneghelli I. Early diagnosis from newborn screening maximises survival in severe cystic fibrosis. *ERJ Open Res*. 2018 Apr; 4(2): 00109–2017. doi: 10.1183/23120541.00109-2017
44. Trofimova NS, Olkhovych NV, Horovenko NH. Vykorystannia skrynuiuchykh biokhimichnykh doslidzhen dlia rannoi diahnozyky mukopolisakharydoziv. *Visnyk problem biolohii i medytsyny*. 2015; 3;2 (123): 245–50. [Ukrainian]
45. Wegberg AMJ, MacDonald A, Ahring K, Bélanger-Quintana A, Blau N, Bosch AM, et al. The complete European guidelines on phenylketonuria: diagnosis and treatment. *Orphanet J Rare Dis*. 2017; 12: 162. PMID: 29025426. PMCID: PMC5639803. doi: 10.1186/s13023-017-0685-2

46. Yu B, Long W, Yang Y, Wang Y, Jiang L, Cai Z. Newborn Screening and Molecular Profile of Congenital Hypothyroidism in a Chinese Population. *Front. Genet.* 2018; 9: 509. doi: 10.3389/fgene.2018.00509
47. Zelinska NB, Pahadaieva NL, Hloba YeV, Nifontova LV, Orlova TO. Problemy neonatalnoho skryninhu na vrodzheni hiperplaziiu kory nadnyrkovykh zaloz. *Klinichna endokrynolohiia ta endokrynnna khirurgiia.* 2013; 2 (43): 71-7. [Ukrainian]

УДК 577.1:575.1:616-07-087

БИОХИМИЧЕСКИЙ МЕТОД АНТРОПОГЕНЕТИКИ КАК ОСНОВА ДИАГНОСТИКИ И ПРОФИЛАКТИКИ НАСЛЕДСТВЕННОЙ ПАТОЛОГИИ

Шевчук Т. И.

Резюме. Рассмотрены основные принципы профилактики наследственной патологии. Отмечено актуальность неонатальной профилактики с использованием массовых и селективных скрининговых программ. Биохимический метод лежит в основе профилактического скрининга населения на выявление наследственной патологии. В Украине разработаны программы скрининга для следующих четырех заболеваний: фенилкетонурия, врожденный гипотиреоз, адреногенитальный синдром и муковисцидоз. Подчеркнуто, что ранняя диагностика наследственных болезней посредством определения биохимических маркеров и своевременное лечение позволяет снизить уровень детской смертности, остановить развитие тяжелых форм заболевания, уменьшить формирование ранней инвалидности и улучшить качество жизни пациентов. Рассмотрены основные возможности, показания к применению биохимического метода и материалы для исследования. Биохимический метод дает возможность определить фенотип организма на уровне первичного продукта гена, формирования его активной формы, на этапе метаболических превращений и формирования промежуточных или конечных продуктов обмена. Кроме того биохимический метод позволяет определить дефицит или избыток какого-либо вещества, его аномальные метаболиты, отклонения в активности ферментов. Особая актуальность этого метода отмечается в случаях, когда генотип изменен, а клинические симптомы болезни отсутствуют, и, наоборот, при нормальном генотипе отмечается нарушение биохимических показателей организма. Диагностическое значение имеют следующие методики: флуорометрия, хроматомасс-спектрометрия, спектрофотометрия, тонкослойная хроматография, ионообменная жидкостная хроматография, tandemная масс-спектрометрия. Приоритетной задачей современных скрининговых программ является расширение списка наследственных заболеваний, для которых целесообразно применять неонатальный скрининг и усовершенствование биохимических скрининговых методик в направлении повышения их точности, доступности и снижение финансовых затрат.

Ключевые слова: наследственные болезни, неонатальный скрининг, биохимический метод.

UDC 577.1:575.1:616-07-087

Biochemical Anthropogenetic Method as a Basis for Diagnostics and Prevention of Hereditary Pathology

Shevchuk T. I.

Abstract. Hereditary development and metabolic disorders make up 3.2% and 2.74%, respectively, of the infant morbidity in the first year of life. Compared to the European countries, the infant mortality rate in Ukraine has increased 2.5-3 times. Genetic disorders make up 20-30% of the newborn mortality. The introduction of a comprehensive screening of newborns, based on using the biochemical anthropogenetic method, is one of the critical paths for prevention of hereditary pathology.

The objective of the study is analysis and generalization of data on viability and efficiency of the biochemical method for diagnostics and prevention of the hereditary pathology.

Materials and methods. The method of systemic approach to comprehension of information obtained from the scientific literature and the statistical method of analysis of medical information were used in the work.

Results and discussions. The study covered the main principles of preventing the hereditary pathology. We stressed upon the relevance of neonatal prophylaxis with involvement of comprehensive and selective screening programs. The biochemical method is at the core of prophylactic screening of the population for detection of hereditary pathology. Ukraine has developed the programs for screening of the following four diseases: phenylketonuria, congenital hypothyroidism, adrenogenital syndrome, and cystic fibrosis. It's worthy to note that early diagnostics of hereditary diseases by means of identification of certain biochemical markers and timely treatment make it possible to reduce infant mortality, stop the development of severe forms of the disease, reduce the early disability, and improve the quality of life of patients. We considered the main indications for

application of the biochemical method. The biochemical method makes it possible to determine a human phenotype at the level of primary gene product, the process of forming its active form at the stage of metabolic transformation, and production of intermediate or terminal metabolites. In addition, the biochemical method allows determining the deficiency or excess of a certain substance, its abnormal metabolites, and deviation in the enzymatic activity. The following techniques are of a diagnostic importance: fluorometry, combined gas chromatography mass-spectrometry, spectrophotometry, thin-layer chromatography, ion-exchange liquid chromatography, and tandem mass spectrometry.

Conclusion. Therefore, the main objective of the screening programs is expansion of the list of diseases advisable to apply neonatal screening and improve biochemical screening techniques for higher accuracy, affordability and less financial costs.

Keywords: hereditary diseases, neonatal screening, biochemical method.

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

Стаття надійшла 27.03.2019 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs04.04.294

УДК 577.118+616-092.9+577.175.5+612.176

Шкурашівська С. В., Ерстенюк Г. М.

ВПЛИВ ШОЛОМНИЦІ БАЙКАЛЬСЬКОЇ НА ВУГЛЕВОДНИЙ ОБМІН ЩУРІВ ПРИ АДРЕНАЛІНОВОМУ СТРЕСІ

Національний медичний університет, Івано-Франківськ, Україна

shkurashivskasvitlana@gmail.com

Метою роботи було оцінити вплив екстракту шоломниці байкальської на показники обміну вуглеводів у щурів з адреналіновою моделлю стресу. Досліджувались п'ять груп тварин: I – контрольні, яким вводили 0,9% розчин NaCl; II – тварини, яким двічі вводили адреналін з інтервалом в 1 год в дозі 0,05 мг/кг маси тіла із наступним забором матеріалу через 30 хв.; III – тварини, яким двічі вводили адреналін та двічі вводили екстракт шоломниці байкальської в дозі 0,3 мл/кг із наступним забором матеріалу через 30 хв.; IV – тварини, яким двічі вводили адреналін із забором матеріалу через 24 години; V – тварини, яким двічі вводили адреналін та двічі вводили екстракт шоломниці байкальської в дозі 0,3 мл/кг з інтервалом в одну годину і наступним забором матеріалу через 24 години.

Рівень глюкози в крові, печінці та м'язах щурів знижувався через добу після введення адреналіну. Цього ефекту не спостерігалось за дії екстракту шоломниці. Більше того, екстракт призводив до зростання рівня глюкози в м'язах через добу після введення адреналіну. Адреналін призводив до зниження концентрації пірувату в крові та м'язах. Рівень лактату зростав у всіх досліджуваних тканинах через добу після введення адреналіну. Екстракт шоломниці послаблював цей ефект для печінки та м'язів і підсилював для крові. Адреналін підвищував активність лактатдегідрогенази в крові та знижував її у печінці. Одночасне введення адреналіну та екстракту шоломниці призводило до істотного збільшення активності лактатдегідрогенази в крові. Отримані результати свідчать про сповільнення утилізації глюкози гліколітичним шляхом в печінці та м'язах за дії екстракту шоломниці у тварин із змодельованим стресом.

Ключові слова: адреналіновий стрес, вуглеводний обмін, лактатдегідрогеназа, шоломниця байкальська, щури.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дана робота є фрагментом НДР «Клініко-патогенетичні аспекти діагностики та

лікування захворювань нервової системи та обміну речовин» № державної реєстрації 0115U007142.

Вступ. Останніми роками людство все частіше надає перевагу препаратам рослинного походження. *Scutellaria baicalensis* (шоломниця байкальська), що належить до сімейства Ясноткові (лат. *Lamiaceae*) або губоцвіті (лат. *Labiatae*), широко використовується в народній медицині і наявна в фармакопеях Китаю, Японії, Кореї та Європи. Кореневища та корені шоломниці байкальської містять флавоноїди байкалін, байкалеїн і вогонін, дубильні речовини, крохмаль, органічні кислоти [1]. Байкалеїн та вогонін є сильними позитивними алостеричними модуляторами рецепторів типу А до γ-аміномасляної кислоти (ГАМК), яка, в свою чергу, є основним гальмівним нейромедіатором у мозку ссавців [2]. Найбільш відома і найбільш ретельно досліджена модуляційна ділянка в рецепторному комплексі ГАМК є сайтом зв'язування бензодіазепіну, але існують інші місця для барбітуратів, кількох загальних анестетиків, бутиролактонів, стероїдів, етанолу тощо [2, 3]. Фармакологічний спектр повних агоністів бензодіазепінового ряду включає анкіолітичну та протисудомну активність, заспокійливу дію, знижену емоційну активність та пильність, антероградну амнезію, підтримку сну, зумовлює розслаблення м'язів [3, 4]. На сьогоднішній день взаємодії з адренергічною нейропередачею не відомі.

Препарати з коренів шоломниці байкальської чинять гіпотензивну, судинорозширювальну, спазмолітичну та седативну дію, перевершуючи за лікувальним ефектом корінь валеріани [5, 6]. Настій шоломниці в основному діє подібно до настою собачої кропиви, пригнічуючи центральну нервову систему (але в два рази активніше), має гіпотензивну та седативну дію, сприяє зменшенню напруги при фізичній та психічній перевтомі [7]. Як фармакологічні так і клінічні дослідження переконують, що препарати цієї рослини малотоксичні [8].

У доступній науковій літературі є поодинокі відомості стосовно застосування препарату для

підвищення стресостійкості, однак відсутні дані стосовно впливу шоломниці на метаболічні процеси, зокрема обмін вуглеводів, за умов стресу.

Мета роботи – оцінити вплив екстракту шоломниці байкальської на показники обміну вуглеводів у щурів з адреналіновою моделлю стресу.

Матеріал і методи досліджень. В експерименті використано 40 білих щурів лінії Вістар масою 150-200 г. Тварин утримували на стандартному харчовому раціоні віварію [9]. 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).

Для моделювання адреналінового стресу використовували дворазове введення 0,18% розчину адреналіну гідрохлориду з розрахунку 0,05 мг/кг маси тіла [10]. З метою зменшення стресогенного навантаження на організм, тваринам вводили екстракт рідкий кореневища з коренями шоломниці байкальської (*Scutellaria baicalensis*) (1:5) (екстракт – етанол 70%). Виробник: ТОВ «Євразія».

Адреналін вводили внутрішньом'язово (задня нога, внутрішня сторона). Добову дозу препарату шоломниці байкальської екстракт для щура розраховували виходячи з добової дози для людини, та вводили перорально за 30 хв до ін'єкції адреналіну. Добова доза для щура становила 0,3 мл/кг.

Забір матеріалу (кров, печінку і м'язи) проводили після декапітації під тіопенталовим наркозом через 30 хв та 24 год після введення адреналіну. Декапітацію проводили згідно з положеннями директиви 2010/63/EU Європейського союзу про захист тварин, яких використовують для наукових цілей [11]. Експериментальні тварини були розподілені наступним чином: I група – контрольні (інтактні) тварини, яким вводили 0,9% NaCl; II група – тварини, яким двічі вводили адреналін з інтервалом в 1 год в дозі 0,05 мг/кг маси тіла із наступним забором матеріалу через 30 хв; III група – тварини, яким двічі вводили адреналін з інтервалом в 1 год в дозі 0,05 мг/кг маси тіла, та двічі вводили екстракт шоломниці байкальської в дозі 0,3 мл/кг з інтервалом в одну год, що на 30 хв випереджало ін'єкції адреналіну із наступним забором матеріалу через 30 хв; IV група – тварини, яким двічі вводили адреналін в дозі 0,05 мг/кг маси тіла із забором матеріалу через 24 год; V група – тварини, яким двічі вводили адреналін в дозі 0,05 мг/кг маси тіла та двічі вводили екстракт шоломниці байкальської

в дозі 0,3 мл/кг з інтервалом в одну год, що на 30 хв випереджало ін'єкції адреналіну із забором матеріалу через 24 год.

Тканини гомогенізували в ступці за допомогою товкачика в 10% розчині трихлороцтової кислоти (ТХО) у співвідношенні 1:10 (маса/об'єм). Отриманий гомогенат центрифугували при 8000 об./хв. Супернатант використовували для подальшого аналізу. Визначення активності лактатдегідрогенази (ЛДГ) проводили за допомогою набору реагентів «Вітал Diagnostik Спб» кінетичним методом. Вміст глюкози визначали глюкозооксидазним методом. Піровиноградну кислоту (піруват) визначали колориметричним методом. Визначення концентрації молочної кислоти (лактату) проводили ферментативним методом з наступним колориметруванням.

Статистичний аналіз отриманих результатів проводили за допомогою комп'ютерної програми «Statistica 7.0». Достовірність різниці між середніми оцінювали за непарним двостороннім *t*-тестом Стьюдента. Вірогідними вважали відмінності, для яких $p < 0,05$. Значення на рисунках представлені як середнє $\pm$ стандартна похибка середнього.

Результати дослідження. Введення екстракту шоломниці перед моделюванням стресової ситуації мало істотний вплив на показники вуглеводного обміну в організмі експериментальних тварин. У ранньому періоді спостереження (0,5 год.) рівень глюкози в плазмі крові був вищим від показників контрольної групи у 1,6 рази та у 1,4 рази від тварин групи порівняння (2-а група). Через 24 години спостерігалась тенденція до нормалізації концентрації глюкози порівняно з тваринами 4-ї групи, які не отримували шоломниці (**рис. 1 - А, Г**).

Дослідження вмісту глюкози в гомогенаті печінки дозволили встановити, що у ранньому періоді спостереження рівень цього показника був нижчим від показників контрольної групи у 1,4 рази та у 1,2 рази від тварин групи порівняння (2-а група). Через 24 години рівень глюкози знижувався порівняно з контрольною групою в 1,2 рази, проте у 3,7 рази був вищим ніж у тварин, які не отримували шоломниці (4 група) (**рис. 1 - Б, Д**).

Стосовно вмісту глюкози в гомогенаті м'язів у ранньому періоді експерименту, варто зазначити зростання в 1,6 рази та в 2,6 рази відповідно з контрольною та другою групою порівняння. Через 24 години рівень глюкози також був вищим від показників інтактних тварин у 1,9 рази та від тварин 4 групи, які не отримували шоломниці у 6,4 рази (**рис. 1 - В, Е**).

Отримані дані вказують на те, що за умов застосування препарату шоломниці у гомогенатах м'язів та печінки вміст глюкози через 24 години

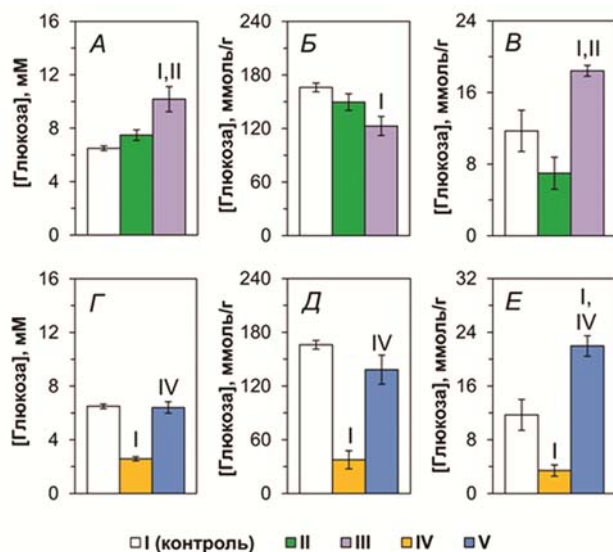


Рис. 1. Результати дослідження концентрації глюкози в тканинах експериментальних щурів.

Примітки (тут і далі): А - концентрація глюкози в плазмі крові через 0,5 год після дослідження; Б - концентрація глюкози в гомогенаті печінки через 0,5 год після дослідження; В - концентрація глюкози в гомогенаті м'язів через 0,5 год після дослідження; Г - концентрація глюкози в плазмі крові через 24 год після дослідження; Д - концентрація глюкози в гомогенаті печінки через 24 год після дослідження; Е - концентрація глюкози в гомогенаті м'язів через 24 год після дослідження.

I - вірогідно щодо групи I; II - вірогідно щодо групи II; III - вірогідно щодо групи III; IV - вірогідно щодо групи IV; V - вірогідно щодо групи V.

після адреналінового стресу знижувався меншою мірою, ніж у групах порівняння, а у плазмі крові перебував у межах показників інтактної групи.

Важливим показником для характеристики обміну вуглеводів є рівень піровиноградної кислоти (пірувату), як метаболіту аеробного окиснення глюкози. Аналіз вмісту пірувату у ранньому періоді спостереження показав наступне: в плазмі крові цей показник був у межах значень контрольної групи і у 1,4 рази вищий, ніж у тварин 2 групи, які не отримували шоломниці. Така ж тенденція спостерігалась через 24 години: рівень пірувату в плазмі крові був у межах значень контрольної групи з незначним зростанням і у 1,3 рази вищий, ніж у тварин 4-ї порівняльної групи (рис. 2 - А, Г).

Дослідження вмісту пірувату в гомогенаті печінки дозволило встановити, що у ранньому періоді спостереження (0,5 год.) цей показник був у межах значень контрольної групи і у 1,5 рази вищим, ніж у тварин 2 групи, які не отримували шоломниці. Через 24 год концентрація пірувату в 5-й групі тварин, що отримували шоломницю, суттєво не відрізнялась від показників 1-ї та 4-ї груп порівняння (рис. 2 - Б, Д).

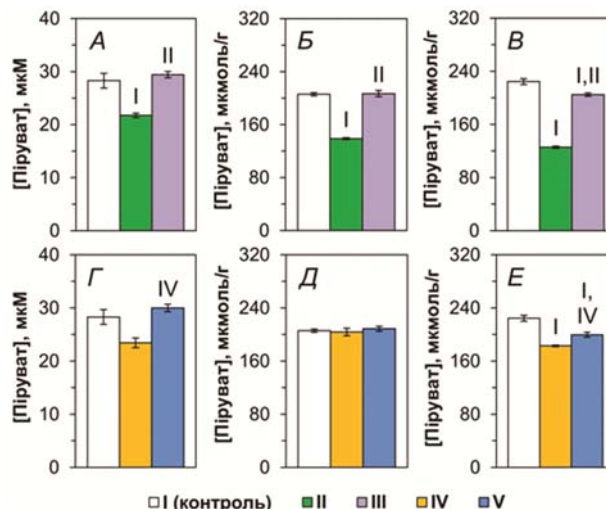


Рис. 2. Результати дослідження концентрації пірувату в тканинах експериментальних щурів

У гомогенаті м'язів через 30 хв. рівень пірувату був незначною мірою нижчим від показників контрольної групи, проте вищим у 1,6 рази від тварин групи порівняння (2-а група). Через 24 години цей показник залишався майже незмінним по відношенню до інтактних тварин, та на 11% вищим від тварин, які не отримували шоломниці (4 група) (рис. 2 - В, Е).

Таким чином, результати проведеного дослідження вказують на те, що у клітинах печінки та м'язів за умов застосування шоломниці інтенсивність перебігу аеробного окиснення глюкози перебувала в межах показників контрольної групи тварин.

Для характеристики метаболізму вуглеводів нами використано показник концентрації молочної кислоти (лактату), яка утворюється в процесі анаеробного окиснення глюкози. Отримані результати вказують на те, що в плазмі крові у ранньому періоді спостереження цей показник був вищим від показників контрольної групи у 3,9 рази та у 3,8 рази від тварин групи порівняння (2-а група), через 24 години достовірно вищий ($p < 0,05$) від показників інтактних тварин та групи порівняння (рис. 3 - А, Г).

Дослідження вмісту лактату в гомогенаті печінки дозволило встановити, що через 30 хв рівень цього показника був вищим від показників контрольної групи у 1,2 рази та у 3 рази від тварин групи порівняння (2-а група). Однак, через 24 години значно знижувався вміст лактату порівняно з тваринами, які не отримували шоломниці (у 2,6 рази), при цьому залишався вищим від показників контрольної групи у 1,8 рази (рис. 3 - Б, Д).

У гомогенаті м'язів у ранньому періоді рівень даного показника був вищим від показників контрольної групи у 4,1 рази та у 5,5 рази від тварин другої групи порівняння. Через 24 години концентрація

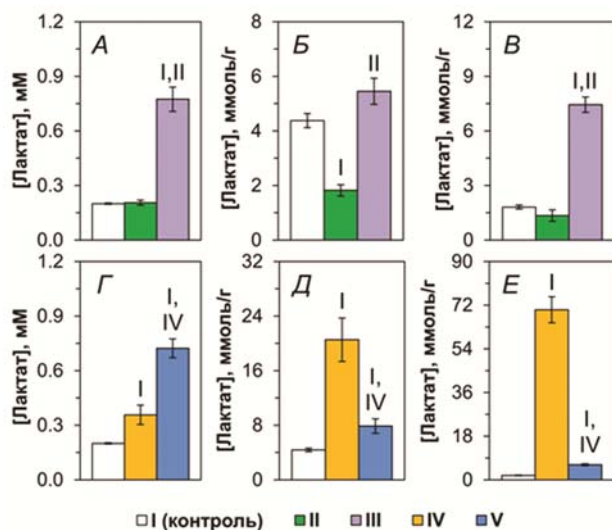


Рис. 3. Результати дослідження концентрації лактату в тканинах експериментальних щурів

молочної кислоти знижувалась до 6,23 ммоль/г при 70, 08 ммоль/г у тварин, які не отримували шоломниці (рис. 3 - В, Е).

Отримані результати вказують на зниження накопичення лактату в печінці та м'язах експериментальних тварин за умов корекції адреналінового стресу препаратом шоломниці, при цьому зберігається високий рівень цього показника в плазмі крові.

За таких умов важливим є дослідження активності лактатдегідрогенази (ЛДГ). У ранньому періоді спостереження в плазмі крові достовірно зростала активність ЛДГ порівняно як з контрольною групою, так і з тваринами, які не отримували препарату шоломниці. Через 24 години цей показник був вищим від показників контрольної групи у 12,2 рази та у 5,1 рази вищим, ніж у тварин групи порівняння (рис. 4 - А, Г).

Дослідження активності ЛДГ в гомогенаті печінки дозволили встановити, що через 30 хв. активність ферменту зростала у 6,8 рази порівняно з інтактними тваринами. Однак, при цьому слід відмітити, що даний показник був у межах значень 2 групи порівняння. Через 24 години спостереження активність ЛДГ була істотно нижчою – у 8,8 рази від показників контрольної групи, та у 3,6 рази від тварин, які не отримували шоломниці (4 група) (рис. 4 - Б, Д).

Дослідження активності ЛДГ в гомогенаті м'язів у ранньому періоді свідчать, що цей показник був у межах значень контрольної групи, проте вищим у 6,3 рази від тварин другої групи порівняння. Через 24 години активність ЛДГ достовірно знижувалась порівняно з інтактними тваринами та 4 – ю групою: у 2,7 та 2,1 рази відповідно (рис. 4 - В, Е).

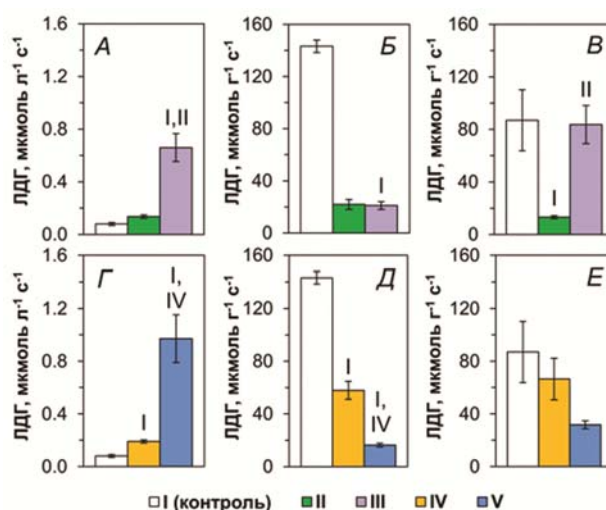


Рис. 4. Результати дослідження концентрації ЛДГ в тканинах експериментальних щурів

Як видно з наведених даних активність ЛДГ у тварин зазнає змін різного характеру за умов корекції адреналінового стресу препаратом шоломниці.

Обговорення. За даними ряду авторів [4, 6, 7, 8] шоломниця байкальська може мати ефект різного ступеня інтенсивності залежно від дози та часу вживання. Зокрема, автори підкреслюють, що ця рослина може знижувати рівень глюкози в крові, оскільки її активний компонент є позитивним алостеричним модулятором рецептора типу А до ГАМК [2]. Відомо, що байкалеїн зв'язується з бензодіазепіновим сайтом рецептора, підсилюючи гальмівну дію і впливає як заспокійливий засіб [2, 3]. У дослідженнях на діабетичних мишах автори показали, що 12-денна щоденна внутрішньочеревна ін'єкція екстракту шоломниці у дозі 300 мг/кг сприяла істотному зниженню рівня глюкози в крові. Втім, цього ефекту не вдавалося досягнути при введенні 50 мг/кг екстракту шоломниці байкальської [12]. В наших експериментах екстракт шоломниці усував зниження рівня глюкози в тканинах (крові та м'язах) після введення адреналіну та призводив до його зростання вище контрольного рівня. Водночас нами відмічено незначне зниження рівня глюкози у клітинах печінки у ранньому періоді спостереження. Через 24 год у всіх досліджуваних органах і крові спостерігалось усунення адреналінового зниження глюкози, що підтверджує дозо- і часозалежний характер шоломниці. Окрім того, можна припустити, що екстракт шоломниці сповільнює утилізацію глюкози в м'язах та/або сприяє підвищеному транспорту глюкози, синтезованої в печінці, до м'язів. Зниження утилізації глюкози в м'язах може бути наслідком заспокійливої дії екстракту шоломниці, в результаті чого знижується активність тварин.

Проведені дослідження засвідчили істотне збільшення рівня лактату у всіх тканинах через добу після введення адреналіну. Такий ефект за дії адреналіну та при фізичних навантаженнях є добре описаним у літературі та свідчить про виснаження окисного метаболічного потенціалу внаслідок зростання енергетичних потреб [13, 14, 15, 16]. За умов застосування екстракту шоломниці підвищення рівня лактату не спостерігалось у печінці та м'язах, а підвищений рівень у крові може свідчити про зниження його утилізації. Таким чином, динаміка змін рівня лактату в досліджуваних тканинах за дії екстракту шоломниці є додатковим свідченням антистресової дії останнього.

Рівень пірувату знижувався у всіх тканинах за короткотермінової дії адреналіну та через 24 год, проте не змінювався при додатковому введенні екстракту шоломниці. Зниження рівня пірувату за дії адреналіну може бути пов'язано з його швидкою утилізацією, наприклад, внаслідок інтенсифікації роботи мітохондрій [16]. З іншого боку, зі зміною напрямку енергетичного забезпечення клітин з утворенням лактату.

При цьому дослідженні активності ЛДГ показали, що дія адреналіну призводила до зниження активності ензиму в м'язах і печінці та незначного її зростання у крові. Підвищення активності ЛДГ у крові за обох періодів спостереження після введення екстракту, може бути зумовлене впливом одного з компонентів шоломниці – вогоніну, який здатний впливати на індукцію синтезу ферментів печін-

ки і підвищувати інтенсивність метаболічних процесів [17].

В частині випадків ми не побачили нормалізуючого ефекту екстракту шоломниці на досліджувані показники вуглеводного обміну при заборі матеріалу через півгодини після індукції стресу. Можна припустити, що такий короткий проміжок часу недостатній для істотних змін в інтенсивності вуглеводного обміну. Антистресова дія активних речовин шоломниці байкальської в нашому випадку найбільше проявлялась через добу після введення.

Висновки. Екстракт шоломниці байкальської послаблює вплив адреналіну на вуглеводний обмін, що підтверджується рівнем глюкози, лактату і пірувату та активністю ЛДГ в м'язах, печінці та крові.

Антистресовий ефект має дозо- та часозалежний характер, найбільшою мірою виражений за двохразового введення через 24 години.

Перспективи подальших досліджень. Наші результати свідчать про те, що екстракт шоломниці байкальської дозволяє усунути віддалений вплив стресу на показники вуглеводного обміну. Для з'ясування деталей механізму дії екстракту важливо було також дослідити його вплив, а також вплив окремих його компонентів (байкалейну та вогоніну) на активність ключових ферментів гліколізу та активність мітохондрій в печінці та м'язах щурів при адреналіновій моделі стресу. Важливо також визначити поведінкові характеристики тварин для того, щоб з'ясувати чи пов'язана дія екстракту шоломниці з його заспокійливою дією.

References

1. Liu J, Hou J, Jiang C, Li G, Lu H, Meng F, Shi L. Deep sequencing of the *Scutellaria baicalensis* Georgi transcriptome reveals flavonoid biosynthetic profiling and organ-specific gene expression. *PLoS One*. 2015; 10(8): e0136397. PMID: 26317778. PMCID: PMC4552754. doi: 10.1371/journal.pone.0136397
2. Wasowski C, Marder M. Flavonoids as GABAA receptor ligands: the whole story? *J Exp Pharmacol*. 2012; 4: 9-24. PMID: 27186113. PMCID: PMC4863311. doi: 10.2147/JEP.S23105
3. Çiçek SS. Structure-dependent activity of natural GABA(A) receptor modulators. *Molecules*. 2018; 23(7): pii: E1512. PMID: 29932138. PMCID: PMC6100244. doi: 10.3390/molecules23071512
4. Chang HH, Yi PL, Cheng CH, Lu CY, Hsiao YT, Tsai YF, et al. Biphasic effects of baicalin, an active constituent of *Scutellaria baicalensis* Georgi, in the spontaneous sleep-wake regulation. *J Ethnopharmacol*. 2011; 135(2): 359-68. PMID: 21419210. doi: 10.1016/j.jep.2011.03.023
5. Wolfson P, Hoffmann DL. An investigation into the efficacy of *Scutellaria lateriflora* in healthy volunteers. *Altern Ther Health Med*. 2003; 9(2): 74-8. PMID: 12652886
6. Weeks BS. Formulations of dietary supplements and herbal extracts for relaxation and anxiolytic action: Relarian. *Med Sci Monit*. 2009; 15(11): RA256-62. PMID: 19865069
7. Voronova AM, Toloknova EA. Shlemnik bajkal'skij kak gipotenzivnoe sredstvo. In: *Novye lechebnye rastenija Sibiri ih preparaty: sb nauch-issl rabot. Tomsk: Izd-vo Tom gos un-ta*. 1946; 2: 41-5. [Russian]
8. Brock C, Whitehouse J, Tewfik I, Towell T. American skullcap (*Scutellaria lateriflora*): an ancient remedy for today's anxiety? *British Journal of Wellbeing*. 2013; 1(4): 1-12. doi: 10.12968/bjow.2010.1.4.49168
9. Zapadnjuk IP, Zapadnjuk VI, Zaharija EA, et al. *Laboratornye zhivotnye. Razvedenie, soderzhanie, ispol'zovanie v jeksperimente*; 3rd edition. K: Vishcha shkola; 1983. 383 p. [Russian]
10. Chen MH, Lu JY, Xie L, Zheng JH, Song FQ. What is the optimal dose of epinephrine during cardiopulmonary resuscitation in a rat model? *Am J Emerg Med*. 2010; 28(3): 284-90. PMID: 20223384. doi: 10.1016/j.ajem.2008.11.023

11. Directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council of 22 September 2010 on the protection of animals used for scientific purposes. *Official Journal of the European Union*. 2010; L273: 33-79.
12. Xie JT, Wang CZ, Li XL, Ni M, Fishbein A, Yuan CS. Anti-diabetic effect of American ginseng may not be linked to antioxidant activity: comparison between American ginseng and *Scutellaria baicalensis* using an *ob/ob* mice model. *Fitoterapia*. 2009; 80(5): 306-11. PMID: 19358881. doi: 10.1016/j.fitote.2009.04.001
13. Kusaka M, Ui M. Activation of the Cori cycle by epinephrine. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 1977; 232(2): E145-55. PMID: 842622. doi: 10.1152/ajpendo.1977.232.2. E 145
14. Kolnes AJ, Birk JB, Eilertsen E, Stuenæs JT, Wojtaszewski JF, Jensen J. Epinephrine-stimulated glycogen breakdown activates glycogen synthase and increases insulin-stimulated glucose uptake in epitrochlearis muscles. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2015; 308(3): E231-40. PMID: 25465888. doi: 10.1152/ajpendo.00282.2014
15. Kuroda H, Kawamura G, Soya M, Kitamura T, Ichinohe T, Yamada Y. Impact of epinephrine contained in local anesthetic solution on serum lactate level during orthognathic surgery. *J Oral Maxillofac Surg*. 2017; 75(8): 1637-42. PMID: 28237652. doi: 10.1016/j.joms.2017.01.030
16. Stallknecht B, Vissing J, Galbo H. Lactate production and clearance in exercise. Effects of training. A mini-review. *Scand J Med Sci Sports*. 1998; 8(3): 127-31. PMID: 9659671
17. Lee HH, Yang LL, Wang CC, Hu SY, Chang SF, Lee YH. Differential effects of natural polyphenols on neuronal survival in primary cultured central neurons against glutamate- and glucose deprivation-induced neuronal death. *Brain Res*. 2003; 986(1-2): 103-13. PMID: 12965234. doi: 10.1016/S0006-8993(03)03197-4

УДК 577.118+616-092.9+577.175.5+612.176

ВЛИЯНИЕ ШЛЕМНИКА БАЙКАЛЬСКОГО НА УГЛЕВОДНЫЙ ОБМЕН КРЫС ПРИ АДРЕНАЛИНОВОМ СТРЕССЕ

Шкурашивська С. В., Эрстенюк Г. М.

Резюме. Целью работы было оценить влияние экстракта шлемника байкальского на показатели обмена углеводов у крыс с адреналиновой моделью стресса. Исследовалось пять групп животных: I – контрольные, которым вводили 0,9% раствор NaCl; II – животные, которым дважды вводили адреналин с интервалом в 1 час в дозе 0,05 мг/кг массы тела с последующим отбором материала через 30 мин.; III – животные, которым дважды вводили адреналин и дважды вводили экстракт шлемника байкальского в дозе 0,3 мл/кг с последующим отбором материала через 30 мин.; IV – животные, которым дважды вводили адреналин; V – животные, которым дважды вводили адреналин и дважды – экстракт шлемника с последующим отбором материала через 24 часа.

Уровень глюкозы в крови, печени и мышцах крыс снижался через сутки после введения адреналина. Этот эффект не наблюдался при действии экстракта шлемника. Более того, экстракт приводил к росту уровня глюкозы в мышцах через сутки после введения адреналина. Адреналин вёл к снижению концентрации пирувата в крови и мышцах. Экстракт шлемника устранял этот эффект для крови и ослаблял его для мышц. Уровень лактата возрастал во всех исследуемых тканях через сутки после введения адреналина. Экстракт шлемника ослаблял этот эффект для печени и мышц и усиливал его для крови. Адреналин повышал активность лактатдегидрогеназы в крови и снижал её в печени. Одновременное введение адреналина и экстракта шлемника приводило к существенному увеличению активности лактатдегидрогеназы в крови. Увеличение активности лактатдегидрогеназы в крови в оба периода наблюдения после введения экстракта может быть обусловлено влиянием одного из компонентов шлемника – вогонина, который, в свою очередь, может влиять на индукцию синтеза ферментов печени и повышать интенсивность метаболических процессов.

Ключевые слова: адреналиновый стресс, углеводный обмен, лактатдегидрогеназа, шлемник байкальский, крысы.

UDC 577.118+616-092.9+577.175.5+612.176

The Influence of Baikal Skullcap on Carbohydrate Metabolism of Rats Subjected to Adrenaline Stress

Shkurashivska S. V., Ersteniuk H. M.

Abstract. Medications from the roots of Baikal skullcap have antihypertensive, vasodilatory, antispasmodic and sedative effects, surpassing the therapeutic effect of the valerian root. Infusion of a cayenne is basically similar to the infusion of the dog nettle, suppressing the central nervous system (but twice as active), has a hypotensive and sedative effect, and contributes to a decrease in tension in physical and mental fatigue.

The purpose of the study was to evaluate the influence of Baikal skullcap extract on the indices of carbohydrate metabolism of rats with adrenaline model of stress.

Material and methods. Five groups of animals were investigated: I – control, which were injected with 0.9% of NaCl solution; II – animals injected with adrenaline twice in dose of 0.05 mg/kg body mass with 1 h interval between injections followed by sampling 30 min afterward; III – animals injected twice with adrenaline and twice with Baikal skullcap extract in dose 0.3 ml/kg followed by sampling 30 min afterward; IV – animals, which were injected with adrenaline followed by sampling 24 hours afterward; V – animals injected twice with adrenaline and twice with Baikal skullcap followed by sampling 24 hours afterward.

Results and discussion. The level of glucose dropped one day after adrenaline injection in blood, liver, and muscles of studied rats. The effect was not observed in case of concomitant injection of Baikal skullcap extract. Moreover, the extract resulted in a rise of glucose level in muscles one day after adrenaline injection. Adrenaline led to a decrease in pyruvate concentration in blood and muscles. Baikal skullcap extract abrogated this effect for blood and mitigated it for muscles. Lactate level went up in all tissues investigated one day after adrenaline injection. Extract of Baikal skullcap attenuated this effect for liver and muscles and aggravated it for blood. Adrenaline increased activity of lactate dehydrogenase in blood and decreased it in liver. Concomitant injection of adrenaline and Baikal skullcap extract led to substantial increase in lactate dehydrogenase activity in blood. The increase of lactate dehydrogenase activity in the blood after injection of the skullcap extract in all sampling periods can be mediated by an influence of one the skullcap components, vagonin, that, in turn, can affect induction of enzyme synthesis, in the liver and enhance intensity of metabolic processes.

Conclusions. The extract of the Baikal skullcap weakens the effect of adrenaline on the carbohydrate metabolism, which is confirmed by the level of glucose, lactate and the activity of lactate dehydrogenase in muscles, liver and blood. The anti-stress effect has a dose-dependent temporal character, which is most pronounced in two-time administration after 24 hours.

Keywords: adrenaline stress, carbohydrate metabolism, lactate dehydrogenase, Baikal skullcap, rats.

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

Стаття надійшла 15.03.2019 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

ФІЗИЧНЕ ВИХОВАННЯ І СПОРТ

МЕДИКО-БІОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ ПІДГОТОВКИ СПОРТСМЕНІВ

DOI: 10.26693/jmbs04.04.301

УДК 615.825:796.012-053.2-056.262

Дичко В. В., Бобирєв В. Є., Клименко Ю. С.

РУХОВІ ЯКОСТІ ДІТЕЙ ВІКОМ 7–10 РОКІВ З ПОРУШЕННЯМИ ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОГО РОЗВИТКУ ТА ПАТОЛОГІЄЮ ЗОРУ

ДВНЗ «Донбаський державний педагогічний університет», Слов'янськ, Україна

v.v.dichko@ukr.net

Рухова сфера дітей з порушеннями інтелектуального розвитку та патологією зору характеризується певним рівнем фізичної та рухової підготовленості. Психофізіологічні ураження призводять до відставання у розвитку рухової пам'яті, ситуативного мислення, просторової орієнтації, фізичних якостей у дітей різного віку. У зв'язку з цим можна вважати актуальним дослідження відстаючих параметрів психофізіологічного розвитку у дітей з патологією зору і рухової підготовленості.

Метою роботи було вивчити вплив патології зору на рухові якості дітей віком 7–10 років з порушеннями інтелектуального розвитку. Було обстежено 160 дітей віком від 7 до 10 років, у тому числі 90 дітей з порушеннями інтелектуального розвитку та патологією зору, 70 дітей –практично здорових однолітків загальноосвітньої школи. У роботі ми зупинились на тестах, які дають можливість оцінити фізичний стан, знайти найбільш правильні шляхи рішення завдань фізичної реабілітації дітей з порушеннями інтелектуального розвитку та патологією зору. Було розроблено програму обстеження, яка складалась з методики контролю фізичної підготовленості дітей. Програма включала силу та силову витривалість, швидко-силові якості, швидкість, загальну витривалість, гнучкість та спритність. Також використовували вимірювання основних компонентів рухових здібностей. Рухова здібність визначає якість виконання будь-якої вправи, а в дослідженнях вона має пряме відношення до технічної підготовки. В роботі розглянуто патогенетичне обґрунтування ефективності комплекс-

ної корекції рухових і функціональних порушень у дітей віком 7–10 років з порушеннями інтелектуального розвитку та патологією зору на підставі вивчення рухових якостей. Експериментальним шляхом було встановлено та визначено ступінь і характер порушень психофізіологічного розвитку у дітей з порушеннями інтелектуального розвитку та патологією зору; виявлено вихідний стан психомоторних якостей і дана об'єктивна оцінка ступеня порушень рухових функцій. Встановлено, що за виявленими змінами показників рухових здібностей у хлопчиків та дівчаток віком 7–10 років з порушеннями інтелектуального розвитку та патологією зору профілактичні заходи потрібно починати проводити з 7 років або раніше, але не пізніше 10 років.

Ключові слова: діти віком 7–10 років, рухові здібності, порушення інтелектуального розвитку та патологія зору.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота є фрагментом НДР «Вивчення адаптаційних реакцій організму, що формуються під впливом різноманітних факторів природи та суспільства», № державної реєстрації 0115U003314.

Вступ. Одним з найважливіших завдань соціально орієнтованої держави є сприяння розвитку молодого покоління, задоволення його потреб та виконання обов'язків, передбачених Конвенцією Організації Об'єднаних Націй про права дитини, Всесвітньою декларацією про забезпечення виживання, захисту і розвитку дітей та Планом дій щодо

її виконання. Втілення в життя вимог цих документів потребує від української держави невідкладних дій, спрямованих на пріоритетне ефективне вирішення проблем дитинства [1, 2, 6, 7, 9, 12].

Серед дітей та молоді у світі розумово відсталі особи складають 2–3 % популяції, а серед усієї популяції біля близько 1 % людей мають явний недорозвиток інтелекту [1–4, 6]. Ситуація, що склалась у сфері розвитку дітей в Україні – це складова демографічної кризи, яка характеризується погіршенням не лише кількісних, а й якісних характеристик населення, зокрема загостренням проблеми здоров'я дітей [3–8, 10–11].

Для вирішення проблем соціальної адаптації та інтеграції дітей з порушеннями інтелектуального розвитку (ПІР) та патологією зору необхідним є поновлення вмісту, форм та методів навчання та реабілітації [1–9]. Активні заняття фізичною культурою позитивно впливають на функціонування основних систем організму дітей з порушеннями інтелектуального розвитку та патологією зору, сприяючи тим самим розвитку функцій, які дозволяють їм адаптуватись до життя у суспільстві [4–7, 12].

Розглядаючи сьогодишній стан цієї проблеми, важко позбутися думки, що з кожним новим кроком у поступальному русі медичної науки її рішення, як лінія горизонту, відсувається пропорційно науковому прогресу [2, 3, 5].

Більш того, аналіз величезного клінічного і експериментального матеріалу свідчить про явну перевагу останнім часом усереднених, узагальнених оцінок стану фізичного розвитку і функціонального стану організму людей, особливо дітей. Безсумнівно, корисне в цілому, широке впровадження стати-

стичних підходів в медицину мало, в той же час, і негативну сторону – відволікло увагу дослідників від конкретних особливостей індивідуума, його статі і віку. Більшість дослідників використовує усереднені оцінки, які дозволяють виявляти лише найбільш загальні, переважаючі тенденції, штучно затушовувавши індивідуальні статеві і вікові (рідше) варіанти, якщо останні відзначені у невеличкій частині спостережуваних пацієнтів [3, 6].

Аналіз іноземних та вітчизняних першоджерел дозволяє констатувати недостатнє науково-експериментальне вивчення та обґрунтування методики вдосконалення фізичних реабілітаційних заходів дітей з порушеннями інтелектуального розвитку та патологією зору [1, 5, 9, 11].

Метою роботи було вивчити рухові якості дітей віком 7–10 років з порушеннями інтелектуального розвитку та патологією зору.

Матеріал та методи дослідження. Було обстежено 160 дітей віком від 7 до 10 років, у тому числі 90 дітей з порушеннями інтелектуального розвитку та патологією зору, 70 дітей – практично здорових однолітків. Дослідження здійснювали на базі Слов'янської спеціалізованої загальноосвітньої школи-інтернату сліпих та слабкозорих дітей І–ІІІ ступенів № 23 (класи – Б; діти з порушеннями інтелектуального розвитку та патологією зору) Донецької області (директор Котляров М.В) і загальноосвітньої школи № 9 м. Слов'янська Донецької області.

Проведені дослідження були спрямовані на встановлення рухових здібностей у хлопчиків (табл. 1) та дівчаток (табл. 2) з порушеннями інтелектуального розвитку та патологією зору.

Таблиця 1 – Фізичні якості хлопчиків з порушеннями інтелектуального розвитку та патологією зору

Показники	Діти 7–8 років		Діти 9 років		Діти 10 років	
	Діти з ПІР та патологією зору, n=14	Практично здорові діти, n=14	Діти з ПІР та патологією зору, n=15	Практично здорові діти, n=10	Діти з ПІР та патологією зору, n=15	Практично здорові діти, n=10
Динамометрія, Н	9,6±1,1*	19,4±1,32	19,8±1,12	20,0±1,12	35,2±2,4*	49,4±2,61
Стрибок вгору, см	21,1±1,5	23,8±1,4	25,5±1,3*	30,2±1,25	36,5±2,5*	54,0±1,9
Кидок набивного м'яча масою 1 кг, см	264,1±21,3*	312,2±19,0	437,1±26,5*	548,6±22,4	516,8±22,7*	768,2±15,9
Вис на поперечині на зігнутих руках, с	5,4±1,1*	7,6±0,81	8,3±2,2*	12,9±1,46	34,0±4,1*	78,0±0,66
Гнучкість, см	2,6±1,3	2,6±1,29	1,7±0,3*	3,5±0,5	5,1±0,4*	18,2±0,35
Оцінка відчуття часу за 5 с	1,0±0,2*	2,7±0,12	0,6±0,2*	1,6±0,1	0,8±0,03*	1,8±0,08
Оцінка відчуття часу за 10 с, с	3,7±0,9*	12,4±1,25	0,9±0,04*	4,8±0,01	0,7±0,04*	3,4±0,65
Стрибки з обертотом – тест Старости °	158,0±15,3*	222,1±15,28	218,2±9,9*	273,6±9,91	287,1±13,5	290,0±13,1
Рівновага за методом Ромберга, с	6,2±0,4*	10,1±1,04	8,5±2,2*	12,6±0,6	8,9±1,6*	12,5±1,1
Човниковий біг 3×10	15,0±1,01	16,7±1,03	16,6±1,1*	20,9±1,22	12,0±0,1*	20,4±1,4

Примітка: * – відмінність статистично достовірна.

Таблиця 2 – Фізичні якості дівчаток з особливими з порушеннями інтелектуального розвитку та патологією зору

Показники	Діти 7–8 років		Діти 9 років		Діти 10 років	
	Діти з ПІР та патологією зору, n=16	Практично здорові діти, n=16	Діти з ПІР та патологією зору, n=15	Практично здорові діти, n=10	Діти з ПІР та патологією зору, n=15	Практично здорові діти, n=10
Динамометрія, Н	17,8±5,54*	36,0±6,79	20,7±1,64	20,9±1,64	17,2±1,4*	24,1±1,2
Стрибок вгору, см	18,7±0,82	21,1±0,76	25,1±1,1*	29,8±1,0	21,0±1,5*	31,1±1,2
Кидок набивного м'яча масою 1 кг, см	248,8±12,9*	294,1±11,51	411,5±25,8*	516,5±21,85	282,8±46,3*	420,4±32,58
Вис на поперечині на зігнутих руках, с	3,3±0,04*	4,7±0,4	2,5±0,03*	3,9±0,01	5,3±0,03*	12,2±0,01
Оцінка відчуття часу за 5 с, с	0,5±0,03*	1,4±0,01	1,1±0,06*	3,0±0,16	1,5±0,08*	3,5±0,06
Оцінка відчуття часу за 10 с, с	1,1±0,01*	3,7±0,01	1,0±0,01*	5,3±0,84	0,9±0,01*	4,4±0,03
Стрибки з обертом – тест Старости °	151,6±17,7*	213,1±17,6	234,9±17,1*	294,6±17,06	170,0±9,2	171,7±4,24
Рівновага за методом Ромберга, с	8,9±0,74*	14,5±0,02	8,2±0,01*	12,2±0,06	1,6±0,02*	2,2±0,02
Човниковий біг 3х10	13,1±0,01*	14,9±0,02	13,4±0,02*	16,9±0,07	22,1±1,1*	37,6±1,9

Примітка: * – відмінність статистично достовірна.

Для оцінки стану загальної моторики вивчали показники динамометрії, та проводили наступні тести: кидок набивного м'яча, стрибок вгору з місця без маху рук, вис на поперечині на зігнутих руках, рухливість в тазостегнових суглобах, стрибок з обертом у колі, відчуття часу, досліджували м'язові зусилля, просторову точність, вестибулярну стійкість.

Одержані результати було опрацьовано за допомогою прикладних програм MUSTAT.12 (USA). Достовірність даних для незалежних вибірок розраховували за t критерієм Стюдента (при розподілі масивів близьких до нормальних). Різницю вважали достовірною при $P > 0,05$.

Роботу виконували відповідно до загальноприйнятих біоетичних норм з дотриманням відповідних принципів Гельсінської декларації прав людини, Конвенції ради Європи про права людини та біомедицини та відповідних законів України щодо проведення експериментальних і клінічних досліджень. На початку дослідження у всіх батьків було отримано добровільну інформаційну згоду на обстеження і лікування.

Результати дослідження та їх обговорення.

Показники кистьової динамометрії у хлопчиків віком 9 років з порушеннями інтелектуального розвитку та патологією зору відповідають таким у практично здорових хлопчиків. Разом з тим, хлопчики віком 7–8 та 10 років мають менші показники кистьової динамометрії у порівнянні з практично здоровими дітьми такого ж віку.

Вивчення показників, що характеризують силову здібності (контроль швидкісної сили, згинання та розгинання рук в упорі, контроль силових витрива-

лості та оцінки швидкісних здібностей) дітей віком 7–10 років з порушеннями інтелектуального розвитку та патологією зору показало, що хлопчики з відхиленнями відстають від практично здорових хлопчиків-однорічників (табл. 1).

За результатами досліджень, хлопчики віком 10 років з порушеннями інтелектуального розвитку та патологією зору відставали від практично здорових хлопчиків аналогічного віку за човниковим бігом. Хлопчики віком 7–8, 9 та 10 років з порушеннями інтелектуального розвитку та патологією зору відстають від практично здорових однорічників за оцінкою відчуття часу за Сермєєвим (5 с та 10 с). Одержані результати з визначення точності часової оцінки засвідчують, що корекцію таких показників доцільно проводити з 7-річного віку. Хлопчики віком 7–10 років з порушеннями інтелектуального розвитку та патологією зору за стійкістю статичної рівноваги відставали від практично здорових хлопчиків-однорічників.

Подібні результати у хлопчиків з порушеннями інтелектуального розвитку та патологією зору були одержані при виконанні тестів на гнучкість рухів, але показники гнучкості рухів хлопчиків віком 7–8 років з порушеннями інтелектуального розвитку та патологією зору практично не відрізняються від показників практично здорових хлопчиків аналогічного віку.

Для розробки ефективних корекційних заходів з рухових здібностей у дітей з порушеннями інтелектуального розвитку та патологією зору необхідно визначити механізми порушень рухових здібностей у дівчаток з порушеннями інтелектуального

розвитку та патологією зору у залежності від віку. Результати досліджень у цьому напрямку наведені у таблиці 2.

За тестами силових здібностей (динамометрії, контролю швидкісної сили, контролю силової витривалості та оцінки швидкісних здібностей) дівчатка віком 7–8 та 10 років з порушеннями інтелектуального розвитку та патологією зору (в основному) відставали при їх виконанні від практично здорових дівчаток відповідного віку.

Тестування координаційних здібностей у дівчаток віком 7–10 років з порушеннями інтелектуального розвитку та патологією зору показало, що вони відстають при виконанні човникового тесту від практично здорових дівчаток відповідного віку.

Було встановлено, що дівчатка віком 7–8, 9 та 10 років з порушеннями інтелектуального розвитку та патологією зору відстають в оцінці визначення часу за методикою Сермеєва (5 с, 10 с), від практично здорових дівчаток аналогічного віку. Все це засвідчує можливість проведення профілактичних заходів з 7–10 років.

Етапом дослідження психофізичного статусу хлопчиків віком 7–10 років з порушеннями інтелектуального розвитку та патологією зору було встановлення сили і витривалості кистей рук за тестом «динамометрія» (табл. 3).

Показано, що у хлопчиків віком від 7 до 10 років з порушеннями інтелектуального розвитку та патологією зору максимальна м'язова сила та витривалість нижче, ніж у практично здорових однолітків. Тобто, психофізіологічні порушення у хлопчиків з патологією зору сприяють зниженню сили та витривалості кистей рук у будь-якому віці.

Дослідження сили і витривалості кистей рук дівчаток віком 7–10 років з порушеннями інтелектуального розвитку та патологією зору також показа-

ло їх порушення. Дівчата віком 7–10 років з порушеннями інтелектуального розвитку та патологією зору відставали за силою і витривалістю кистей рук від практично здорових дівчаток того ж віку (виняток склало значення показника витривалості у дівчаток віком 7–8 років).

Таким чином, рухова сфера дітей з порушеннями інтелектуального розвитку та патологією зору характеризується певним рівнем фізичної та рухової підготовленості. Психофізіологічні ураження призводять до відставання у розвитку рухової пам'яті, ситуативного мислення, просторової орієнтації, фізичних якостей у дітей різного віку, у зв'язку з цим положенням є необхідність корекції відстаючих параметрів психофізіологічного розвитку і рухової підготовленості цих дітей з порушеннями інтелектуального розвитку та патологією зору [4–8, 12].

Отже, оптимізація навчального процесу, розвиток фізичних якостей завжди були провідними у корекційно-реабілітаційній діяльності. Аналіз літературних джерел виявив недостатню кількість інформації з цього питання [2–7, 9–10].

Висновки та перспективи подальших досліджень. Діти з порушеннями інтелектуального розвитку та патологією зору відстають від практично здорових однолітків віком 7–10 років за показниками, що характеризують силові здібності (контроль швидкісної сили, згинання та розгинання рук в упорі, контроль силової витривалості та оцінки швидкісних здібностей); моторні особливості (динамометрія). Таким чином, за виявленими змінами показників рухових здібностей у хлопчиків та дівчаток з порушеннями інтелектуального розвитку та патологією зору віком 7–10 років профілактичні заходи потрібно починати проводити з 7 років та раніше, але не пізніше 10 років, шляхом оптимізації навчального процесу, що є перспективним напрямком досліджень.

Таблиця 3 – Показники сили і витривалості кистей рук за тестом «динамометрія»

Показники	7–8 років		9 років		10 років	
	Діти з ПІР та патологією зору n=30	Практично здорові діти n=30	Діти з ПІР та патологією зору n=30	Практично здорові діти n=20	Діти з ПІР та патологією зору n=30	Практично здорові діти n=20
Хлопчики						
Максимальна м'язова сила, Н	12,0±0,64*	18,4±1,1	17,8±1,1*	22,7±0,1	32,4±1,4*	48,5±1,5
Показник витривалості, %	86,0±3,8	87,7±4,8	85,6±3,4*	96,9±4,9	97,7±2,4*	124,4±4,6
Поріг утримання, Н	6,0±0,02*	9,4±0,05	8,9±0,5	10,7±0,4	16,2±0,2*	23,0±0,8
Тривалість утримання, с	9,9±0,02*	16,4±1,2	10,2±0,6*	15,3±0,6	21,3±1,1*	51,0±2,4
Дівчатка						
Максимальна м'язова сила, Н	15,3±0,6*	23,4±0,9	18,0±0,5*	22,9±0,9	16,2±0,05*	24,2±1,1
Показник витривалості, %	98,3±3,6	100,3±5,5	91,8±2,3*	103,9±5,1	78,4±2,5*	99,8±4,5
Поріг утримання, Н	7,7±0,01*	12,1±0,02	8,0±0,05*	10,8±0,05	8,1±0,1*	11,5±0,9
Тривалість утримання, с	16,5±0,9*	27,3±0,9	12,3±0,05*	18,4±0,6	10,0±0,5*	23,9±1,5

Примітка: * – відмінність статистично достовірна.

References

1. Arshavskij IA. *Fiziologicheskie mekhanizmy i zakonomernosti individual'nogo razvitiya*. M: Nauka; 1982. 270 p. [Russian]
2. Bannikova RO, Butov RS. Suchasni pidhodi do problemi kompleksnoi rehabilitacii slabozorih ditej shkil'nogo viku. *Teoriya i metodika fizichnogo vihovannya i sportu*. 2012; 3: 47-51. [Ukrainian]
3. Butov RS. Harakteristika funkcional'nogo stanu slabozorih ditej shkil'nogo viku v umovah specializovanogo navchal'nogo zakladu. *Moloda sportivna nauka Ukrainy*. 2013; 3: 40-5. [Ukrainian]
4. Vasilevskij VS, Dichko DV, Dichko VV, Popkov YO. Vpliv poetapnogo metodu rehabilitacijnogo fizichnogo vihovannya na riven' klitinnoi reaktivnosti organizmu ditej z patologiejy zoru. *Svit medicini ta biologii*. 2017; 1(59): 27-30. [Ukrainian]
5. Dichko VV, Dichko DV. Rozvytok fizichnoi pidgotovlenosti ditej z patologiejy zoru vikom 10-16 rokiv. *Molodij vchenij*. 2018; 10: 138-40. [Ukrainian]
6. Dichko OA, Dichko VV, Pikiner DS, Bobyrev VC, Ponomar'ov VA. Ocinka psihomotornih funkcij u slipih ta slabkozorih ditej vikom 7-10 rokiv. *Visnik CHernigivs'kogo nacional'nogo pedagogichnogo universitetu. Seriya «Pedagogichni nauki. Fizichne vihovannya ta sport»*. 2011; 86(2): 53-8. [Ukrainian]
7. Dichko OA. Vpliv fizichnih rehabilitacijnih zahodiv na korekciju reaktivnoi vidpovidi nejtrofil'nih granulocitiv periferichnoi krovi ditej vikom 7-17 rokiv iz skoliozom. *Svit medicini ta biologii*. 2017; 4(62): 32-5. [Ukrainian]
8. Erakova L. Diferencijovane fizichne vihovannya slipih ta slabozorih shkolyariv. *Moloda sportivna nauka Ukrainy*. 2005; 2(9): 137-42. [Ukrainian]
9. Kovilina VG. Special'ne obladnannya, yak chinnik korekcijnogo fizichnogo vihovannya ditej z porushennyam zoru. *Moloda sportivna nauka Ukrainy. Zbirnik naukovih prac' u galuzi fizichnoi kul'turi ta sportu*. L'viv. 2002; 6(2): 445-7. [Ukrainian]
10. Pil'kevich NB. Doslidzhennya pokaznikiv fizichnogo rozvitku slipih ta slabkozorih ditej shkil'nogo viku. *Zdobutki klinichnoi ta eksperimental'noi medicini: zbirnik materialiv konferencii. Ternopil'*, 2013. 2013: 125-6. [Ukrainian]
11. Sermeev BV. *Fizicheskoe vospitanie detej s narusheniyami zreniya*. Kiev: Zdorov'e; 1987. 112 p. [Ukrainian]
12. Shejko VI, Dichko OA, Pil'kevich NB. Ruhovi yakosti slipih ta slabkozorih ditej. *Zagal'na patologiya ta patologichna fiziologiya*. 2012; 7(2): 270-6. [Ukrainian]

УДК 615.825:796.012-053.2-056.262

ДВИГАТЕЛЬНЫЕ КАЧЕСТВА ДЕТЕЙ 7-10 ЛЕТ С НАРУШЕНИЯМИ ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ И ПАТОЛОГИЕЙ ЗРЕНИЯ

Дычко В. В., Бобырев В. Е., Клименко Ю. С.

Резюме. Двигательная сфера детей с нарушениями интеллектуального развития и патологией зрения характеризуется определенным уровнем физической и двигательной подготовленности. Психофизиологические поражения приводят к отставанию в развитии двигательной памяти, ситуативного мышления, пространственной ориентации, физических качеств у детей разного возраста. В связи с этим положением является необходимость коррекции отстающих параметров психофизиологического развития с патологией зрения и двигательной подготовленности этих детей.

Целью работы было изучить влияние патологии зрения на двигательные качества детей 7-10 лет с нарушениями интеллектуального развития и патологии зрения. Было обследовано 160 детей в возрасте от 7 до 10 лет, в том числе 90 детей с нарушениями интеллектуального развития и патологией зрения, 70 практически здоровых сверстников общеобразовательной школы. В работе мы остановились на тестах, которые дают возможность оценить физическое состояние, найти наиболее правильные пути решения к преодолению аномалий и задач физической реабилитации детей с нарушениями интеллектуального развития и патологией зрения. Была разработана программа обследования, состоящая из методики контроля физической подготовленности детей, которая включала: силу и силовую выносливость, скоростно-силовые качества, скорость, общую выносливость, гибкость, ловкость. Также использовали измерения основных компонентов двигательных способностей. Двигательная способность определяет качество выполнения любого упражнения, а в исследованиях она имеет прямое отношение к технической подготовке. В работе представлено патогенетическое обоснование эффективности комплексной коррекции двигательных и функциональных нарушений у детей в возрасте 7-10 лет с нарушениями интеллектуального развития и патологией зрения на основании изучения двигательных качеств. Также экспериментальным путем установлены и определены степень, характер нарушений психофизиологического развития у детей с нарушениями интеллектуального развития и патологией зрения; обнаружено исходное состояние психомоторных качеств и дана объективная оценка степени нарушений двигательных функций. Установили, что по выявленным изменениям показателей двигательных способностей у мальчиков и

девочек в возрасте 7-10 лет с нарушениями интеллектуального развития и патологии зрения профилактические мероприятия нужно начинать проводить с 7 лет или раньше, но не позже 10 лет.

Ключевые слова: дети 7-10 лет, двигательные способности, нарушение интеллектуального развития и патологии зрения.

UDC 615.825:796.012-053.2-056.262

Motor Abilities in 7-10 year-old Children with Intellectual Development Impairment and Pathology of Vision

Dychko V. V., Bobieriev V. E., Klimenko Yu. S.

Abstract. To address the problems of social adaptation and integration of children with intellectual disabilities, it is necessary to update the content, forms and methods of training and rehabilitation. Active physical education activities have a positive effect on the functioning of the basic systems of the body of children with intellectual disabilities, thus contributing to the development of functions that allow them to adapt to life in society.

The purpose of the work was to study the motor abilities of children aged 7-10 years with intellectual disabilities and pathology of vision.

Material and methods. We surveyed 160 children aged 7 to 10, including 90 children with intellectual disabilities and 70 practically healthy peers. The research was carried out on the basis of the Slavic specialized general-education boarding school number 23 of the Donetsk region and secondary school number 9 of the Slavic city of Donetsk region. Our research was aimed at establishing motor skills in boys and girls with psychophysiological abnormalities.

Results and discussion. The study of indicators characterizing power capabilities (speed control, flexion and arm extensions, control of strength endurance and assessment of speed abilities) of children with psychophysiological deviations aged 7-10 years showed that boys with deviations are lagging behind practically healthy peer boys.

Boys with intellectual disabilities are 10 years behind the practically healthy boys of the same age by shuttle running. Boys aged 7-8, 9 and 10 years with intellectual disabilities are lagging behind practically healthy peers in the assessment of a sense of time according to Sermeyev (5s and 10s).

Similar results in boys with intellectual disabilities were obtained when performing tests for flexibility of movements, but indicators of flexibility of movements of boys with intellectual disabilities aged 7-8 years practically did not differ from those of practically healthy boys of similar age.

According to the tests of power abilities (dynamometry, speed control, control of strength endurance and assessment of high-speed abilities), girls with intellectual disabilities aged 7-8 and 10 (mostly) lagged behind when performing from practically healthy girls of the corresponding age.

Testing of coordination abilities in girls with intellectual disabilities aged 7-10 years showed that these girls lagged behind the shuttle test from practically healthy girls of the corresponding age.

Investigation of the strength and endurance of hands of boys and girls with psychophysiological needs aged 7-10 years also showed their violation. Boys and girls with intellectual disabilities 7-10 years of age lagged behind in strength and endurance of hands from practically healthy peers of the same age (the exception was the value of endurance index in children aged 7-8).

Conclusions. Children with intellectual disabilities and visual pathology lag behind practically healthy peers aged 7-10 years with indicators that characterize power abilities (control of speed, flexion and extension of arms at hand, control of strength endurance and assessment of speed abilities); motor features (dynamometry). Thus, for detected changes in motor abilities in boys and girls with intellectual disabilities and pathology of vision aged 7-10 years, preventive measures should be taken from 7 years and before, but not later than 10 years.

Keywords: children 7-10 years, motor abilities, impaired intellectual development and pathology of vision.

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

Стаття надійшла 08.03.2019 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

ТЕОРЕТИКО-МЕТОДИЧНІ АСПЕКТИ ФІЗИЧНОГО ВИХОВАННЯ І СПОРТУ

DOI: 10.26693/jmbs04.04.307

УДК 796.032:35.078

Бріскін Ю. А., Передерій В. В.

ЕКСПЕРТНИЙ АНАЛІЗ ІННОВАЦІЙНОЇ ФОРМИ ОЛІМПІЙСЬКОЇ ОСВІТИ #OLYMPICLAB

Львівський державний університет фізичної культури, Україна

viraperederii@gmail.com

Аналіз стану олімпійської освіти в Україні, показує що всі проекти з олімпійської освіти мають сталий розвиток і ефективно вирішують завдання Олімпійської академії України (ОАУ). Разом з тим, стрімкий розвиток суспільства, вимагає постійно вдосконалювати підходи до олімпійської освіти відповідно до вимог часу.

#OlympicLab - є новою формою олімпійської освіти, який вирішує низку актуальних завдань щодо ознайомлення учасників із олімпійськими цінностями, формування у молоді системи знань про олімпійський рух та ін.

Мета – оцінити ефективність нової форми олімпійської освіти - #OlympicLab.

Матеріал. В процесі дослідження проводилося опитування експертів в сфері олімпійської освіти. **Методи:** експертне опитування, аналіз науково-методичної літератури, методи математичної статистики.

Результати. Оцінка інноваційної форми олімпійської освіти проекту #OlympicLab проведена за допомогою експертного опитування із залученням 5 провідних експертів.

Інноваційність проекту #OlympicLab на думку експертів відповідає $9,8 \pm 0,4$ бала, перспективність реалізації проекту та його змістовність в середньому оцінено у $9,4 \pm 0,4$ бала. Найефективнішим визначено модуль «Загальнолюдські та олімпійські цінності» - $9,8 \pm 0,4$ бала, а модуль «Базові бізнес навички та кар'єра» експертами оцінено у $8,8 \pm 0,7$ бала. Максимальну оцінку експертів (10 балів) отримав показники кількості модулів та їх спрямо-

ваності. Загальний контент проекту отримав $9,6 \pm 0,4$ бала.

Експерти висловили свої зауваження та рекомендували низку пропозицій щодо вдосконалення проекту #OlympicLab, які слід враховувати у подальшій його реалізації.

Експерти високо оцінили проект та результати його впровадження. Найзмістовнішим модулем експерти вважають «Загальнолюдські та олімпійські цінності», а найнижчу оцінку отримав модуль «Базові бізнес навички та кар'єра». Подальша реалізація проекту повинна ґрунтуватися на результатах експертного опитування, враховувати переваги та недоліки окремих модулів, пропозиції експертів щодо покращення структури і змісту проекту #OlympicLab.

Ключові слова: експертне опитування, олімпійська освіта, #OlympicLab.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дослідження виконується в межах теми «Теоретико-методичні основи управління тренувальним процесом та змагальною діяльністю в олімпійському, професійному та адаптивному спорті» відповідно до плану ЛДУФК на 2016-2020 роки, № державної реєстрації 0116U003167.

Вступ. ОАУ є однією з кращих олімпійських академій в світі. За ініціативи ОАУ в Україні реалізується низка спеціальних проектів з олімпійської освіти [1, 2], створено мережу шкіл олімпійської освіти, де шкільна програма містить додаткові заняття і активності з олімпійської освіти.

Аналіз стану олімпійської освіти в Україні показує, що всі проекти, які нині реалізуються, мають сталий розвиток і вирішують завдання ОАУ. Але стрімкий розвиток суспільства в цілому, та спорту, як виду соціальної практики зокрема, вимагає постійно оновлювати та вдосконалювати підходи до олімпійської освіти відповідно до вимог часу.

#OlympicLab - є новою формою олімпійської освіти, який відповідає сучасному попиту і має вільний доступ для всіх, хто хоче дізнатися більше про олімпійський рух і спорт.

Змістовно проект має багатоаспектний характер та базується на культурно-освітній програмі Юнацьких олімпійських ігор (ЮОІ), що запроваджено від 2010 року починаючи з перших літніх ЮОІ в Сингапурі [3].

Проект #OlympicLab містить 6 змістових модулів:

- Ментальне тренування – надає інформацію учасникам про корисні методики боротьби зі стресом та покращення власного психологічного стану. Для ознайомлення з цими методиками до проведення модуля залучають спеціалістів галузі психології, спортсменів та тренерів, які використовують психологічну підготовку у загальній системі спортивної підготовки;
- Здоровий спосіб життя – модуль надає можливість учасникам ознайомитись із особливостями здорового способу життя: знайомство з видом спорту (у вигляді майстер-класу, яке проводить один з провідних атлетів/тренерів) або знайомство із здоровим харчуванням (яке проводить спеціаліст з харчування). Обидва напрями містять теоретичну та практичну (знайомство з видом спорту – участь у тренуванні; здорове харчування – приготування їжі) частини;
- Загальнолюдські та олімпійські цінності – модуль надає можливість учасникам ознайомитись із історією олімпійського руху та інформацією щодо олімпізму, олімпійських цінностей та олімпійської освіти;
- Чат з чемпіонами та лідерські якості – модуль надає можливість учасникам отримати мотивацію та перейняти досвід провідних атлетів/тренерів, які діляться особистими секретами успіху та самовдосконалення, розповідають про особливості лідерства та використання навичок лідерства на практиці
- Волонтерство – модуль містить теоретичну частину, де учасники отримують загальну інформацію про волонтерський рух та його особливості, а також практичну частину, в процесі якої є можливість долучитися до волонтерства та вдосконалити практичні навички;

- Основи бізнесу та кар'єри – реалізація модуля здійснюється за допомогою співпраці із партнерами або спонсорами Національного олімпійського комітету України (НОК України) та його регіональних відділень. Учасники мають можливість отримати інформацію про створення успішної організації/компанії. Модуль також може проводитися із залученням спортсменів, які створили успішну кар'єру після спорту.

Проект було створено у 2016 році та реалізовано за підтримки НОК України. Слід зазначити, що грант і патронат Міжнародного олімпійського комітету (МОК) проект #OlympicLab отримував впродовж 2016-2017 рр.. Також у 2016 році #OlympicLab був визнаний МОК одним із 5 найуспішніших проектів програми «Young Change-Makers+»*.

На сайті НОК України розміщена інструктивна та методична інформація до кожного з модулів. Для зручності та наочності, полегшення роботи регіональних відділень було створено відеозразки на основі проведених «модельних» заходів з усіх модулів проекту [4].

Основними завданнями проекту #OlympicLab є поширення ідей олімпізму, поширення інформації про результати олімпійців та спортсменів високого рівня, формування у молоді системи знань про олімпійський рух, ознайомлення учасників із олімпійськими цінностями, залучення учасників проекту до занять спортом, виховання молоді на олімпійських цінностях, оновлення форм олімпійської освіти. Серед переваг проекту слід відмітити варіативність контенту, гнучкість проекту та інноваційність модулів, які відповідають вимогам часу.

Мета роботи – оцінити ефективність нової форми олімпійської освіти - #OlympicLab.

Матеріал та методи дослідження. В процесі дослідження проводилося опитування експертів в сфері олімпійської освіти. Інформативність експертного опитування визначається рівнем професійної кваліфікації залучених фахівців. Тому при їх підборі ми керувались наступними критеріями: стаж роботи в сфері олімпійської освіти понад 20 років, досвід роботи в сфері олімпійської освіти на національному та міжнародному рівні, наявність наукового ступеня та вченого звання, досвід організаційної діяльності та робота в керівних структурах олімпійської освіти. Таким чином в експертну групу було включено 5 провідних фахівців сфери олімпійської освіти в світі та в Україні:

1. Беррі Майстер (Нова Зеландія) – Голова Комісії з олімпійської освіти МОК, член Олімпійського комітету з 2010 по 2018 рр., чемпіон Ігор XXI Ігор з хокею на траві.

*Програма «Young Change-Makers +» – започатковано в кінці 2015 року, головною метою якої є залучення молодих лідерів змін минулих ЮОІ до активної популяризації олімпійського руху та його сталого розвитку.

2. Костас Георгіадіс (Греція) - декан Міжнародної олімпійської академії (МОА) з 1993 по 2004 рік, з 2005 року - почесний декан МОА, член Комісії з олімпійської освіти МОК, професор Пелопонського університету (Спарта, Греція), доктор наук у галузі спорту, директор Міжнародної магістерської програми з олімпійських досліджень Пелопонського університету та Міжнародної олімпійської академії.

3. Валентина Єрмолова (Україна) - директор Олімпійської академії України, член вченої ради міжнародного центру олімпійських досліджень та олімпійської освіти, член Комісії з олімпійської освіти та культури НОК України, кандидат наук з фізичного виховання та спорту, доцент, професор кафедри історії та теорії олімпійського спорту Національного університету фізичного виховання і спорту України.

4. Лідія Радченко (Україна) - член вченої ради міжнародного центру олімпійських досліджень та олімпійської освіти, кандидат наук з фізичного виховання та спорту, доцент кафедри історії та теорії олімпійського спорту Національного університету фізичного виховання і спорту України.

5. Оксана Вацеба (Україна) – голова регіонального відділення Олімпійської академії у Львівській області, член Комісії з олімпійської освіти та культури НОК України, кандидат наук з фізичного виховання та спорту.

Для отримання результатів дослідження були використані **методи**: експертне опитування, аналіз науково-методичної літератури, метод математичної статистики.

Результати дослідження та їх обговорення. Проект #OlympicLab реалізується з 2016 року 25 регіональними відділеннями Національного олімпійського комітету України (НОК України) по всій території країни.

Результати проекту були представлені на міжнародних олімпійських самітах та членам Комісії з олімпійської освіти НОК України та МОК, де проект отримав високу оцінку досягнутих результатів та підтримку. Подальше вдосконалення та ефективна реалізація проекту #OlympicLab, в т.ч. і за межами України, має ґрунтуватися на врахування усіх його переваг та усуненні недоліків, що виявлені в процесі впровадження.

З метою оцінки результатів впровадження інноваційної форми олімпійської освіти проекту #OlympicLab загалом та ефективності впровадження його окремих модулів було проведено експертне опитування, до якого були залучені 5 топових експертів з олімпійської освіти, в т.ч. 3 національного та 2 міжнародного рівня.

Для ознайомлення з проектом усім експертам була надана довідка про проект та результати його впровадження. Експертне опитування передбачало

Таблиця 1 – Результати експертного оцінювання (бал)

№	Питання	Костас Георгіадіс	Беррі Майстер	Валентина Єрмолова	Лідія Радченко	Оксана Вацеба	Середня оцінка, $\bar{x} \pm S$
1	Оцініть інноваційність проекту #OlympicLab	9	10	10	10	10	9,8±0,4
2	Оцініть перспективність проекту #OlympicLab	9	9	10	9	10	9,4±0,4
3	Оцініть змістовність проекту #OlympicLa	9	10	9	9	10	9,4±0,4
4	Оцініть значущість модулю «Загальнолюдські та олімпійські цінності»	9	10	10	10	10	9,8±0,4
5	Оцініть значущість модулю «Чат з чемпіонами та лідерські навички»	9	8	9	10	10	9,2±0,7
6	Оцініть значущість модулю «Здоровий спосіб життя»	9	8	10	10	10	9,4±0,7
7	Оцініть значущість модулю «Волонтерство»	9	7	9	10	10	9±1,0
8	Оцініть значущість модулю «Базові бізнес навички та кар'єра»	8	8	9	9	10	8,8±0,7
9	Оцініть значущість модулю «Ментальне тренування»	9	8	10	9	10	9,2±0,7
10	Оцініть кількість модулів	10	10	10	10	10	10±0
11	Оцініть спрямованість модулів	10	10	10	10	10	10±0
12	Оцініть якість контенту	9	10	9	10	10	9,6±0,4

відповіді кожного експерта на 14 питань про проєкт. Опитування містило 12 питань, в яких необхідно було оцінити певний показник та 2 відкритих питання.

На думку 4 експертів інноваційність проєкту #OlympicLab складає 10,0 балів (при максимальній оцінці 10) і лише 1 експерт оцінив інноваційність проєкту в 9 балів. Таким чином середня оцінка цього показника складає $9,8 \pm 0,4$ балів (табл. 1).

У свою чергу, середня оцінка перспективності реалізації проєкту у майбутньому та змістовність проєкту експерти в середньому оцінили у $9,4 \pm 0,4$ бала.

Щодо визначення ефективності модулів, експерти оцінили як найефективніший модуль «Загальнолюдські та олімпійські цінності» - $9,8 \pm 0,4$ бала. Модуль «Здоровий спосіб життя» отримав $9,4 \pm 0,7$ бала. Оцінку $9,2 \pm 0,7$ бала отримали модулі «Ментальне тренування» та «Чат з чемпіонами та лідерські навички». Разом з тим, слід зазначити, що при опитуванні регіональних відділень НОК України модуль «Чат з чемпіонами та лідерські навички» отримав найвищу оцінку за показником «Ефективність впровадження». Модуль «Волонтерство» отримав середню оцінку $9,0 \pm 1,0$ балів, а модуль «Базові бізнес навички та кар'єра» експерти оцінили у $8,8 \pm 0,7$ бала.

Інформативним є співставлення результатів експертного опитування із результатами анкетування представників регіональних відділень НОК України, які впроваджують проєкт на місцях (рис. 1).

Загальний рівень оцінок представників регіональних відділень нижче ніж у експертів, що скоріше за все пов'язано з відмінностями впровадження проєкту, обумовленими особливостями тих чи інших регіонів України.

При опитуванні представників регіональних відділень НОК України найвищу оцінку отримали модулі «Чат з чемпіонами та лідерські навички» та «Загальнолюдські та олімпійські цінності». Найвищу оцінку експертів також отримав модуль «Загальнолюдські та олімпійські цінності», проте модуль «Чат з чемпіонами та лідерські навички» за думкою експертів посів 3 місце.

Другий за результатами оцінювання, як на думку представників регіональних відділень НОК України, так і на думку експертів, модуль «Здоровий спосіб життя», що пов'язано із підвищенням в наш час цікавості суспільства до здорового способу життя.

Думка експертів була узгодженою щодо останнього місця модулю «Базові бізнес навички та кар'єра». Модулі «Волонтерство» та «Ментальне тренування» за середнім балом також посіли однакові місця, що свідчить про узгодженість думок експертів.

Також відзначимо, що експерти оцінили у 10 балів з 10 можливих кількість модулів та їх спрямованість. Загальний контент проєкту оцінено у $9,6 \pm 0,4$ бала, що свідчить про загальну високу оцінку проєкту.

Також експерти отримали 2 відкритих питання щодо зауважень до проєкту та пропозицій щодо його вдосконалення. До зауважень двоє експертів віднесли:

- Відсутність змістовного наповнення модулів відповідно до вікових особливостей учасників проєкту;
- Відсутність модулю, що інформував би про поєднання спорту з культурою;
- На сьогодні проєкт змістовний, ґрунтовний, своєчасний, проте через кілька років вимагатиме доповнення (нові приклади, доповнення матеріалу тощо) у зв'язку з об'єктивними



Рис. 1 Оцінювання ефективності модулів проєкту #OlympicLab експертами та представниками регіональних відділень

змінами, що відбуваються у суспільстві. Тобто перспективний проект, за умови постійного змістового наповнення та доповнення.

Щодо пропозицій з вдосконалення проекту експерти рекомендували:

- Створити зворотній зв'язок з учасниками для врахування їх побажань щодо покращення;
- Розробити змістовне наповнення модулів відповідно до вікових особливостей учасників проекту;
- Розробити методичні рекомендації для осіб, що мають реалізувати проект;
- Доповнити проект модулем, який би ніс інформацію про єдність спорту з культурою;
- Особливу увагу приділити роботі з тими, хто реалізує / проводить заняття за освітніми модулями;
- До початку заходу окреслити з організаторами/ педагогами/ тренерами/ лекторами» (в т.ч. і спортсменами) загальну концепцію заходу;
- Додати модуль на тематику мистецького характеру й залучити провідних українських

митців (співаків, танцюристів, театральних артистів, малярів, письменників, музейників, скульпторів, архітекторів, кіносценаристів, працівників цирку, диригентів, хореографів, декораторів, фотографів духовних і релігійних діячів тощо).

Висновки. Експерти високо оцінили проект та результати його впровадження. Аналіз показав, що найзмістовнішим модулем експерти вважають «Загальнолюдські та олімпійські цінності», а найнижчу оцінку отримав модуль «Базові бізнес навички та кар'єра». Подальша реалізація проекту повинна ґрунтуватися на результатах експертного опитування, враховувати переваги та недоліки окремих модулів, пропозиції експертів щодо покращення структури і змісту проекту #OlympicLab.

Перспективи подальших досліджень пов'язані із вдосконаленням проекту #OlympicLab на основі виявлених переваг та недоліків, з розробкою, інформаційним наповненням та впровадженням інноваційних форм олімпійської освіти в Україні.

References

1. Yermolova VM. *Olimpiyska osvita: teoriya i praktyka: navch posib*. K; 2011. 335 p. [Ukrainian]
2. Yermolova VM. Rol olimpiyskoi osvity v systemi navchalno-vykhovnoi roboty shkoly. *Olimpiyskyi sport i sport dlya vsikh: tezy dop XIV Mizhnar nauk konhr*. K; 2010: 11. [Ukrainian]
3. Perederiy VV. Maping proetiv olimpiyskoy diyalnosti. *Ukrainskyi jurnal medyzyny, bioligii ta sportu*. 2019; 1 (17): 307-311. [Ukrainian] doi: 10.26693/jmbs04.01.307
4. #OlympicLab [digital resource]. Available from: <http://noc-ukr.org/about/projects/olympiclab/about/>

УДК 796.032:35.078

ЭКСПЕРТНЫЙ АНАЛИЗ ИННОВАЦИОННОЙ ФОРМЫ ОЛИМПИЙСКОГО ОБРАЗОВАНИЯ #OLYMPICLAB

Брискин Ю. А., Передерий В. В.

Резюме. Анализ олимпийского образования в Украине, показывает, что все проекты олимпийского образования имеют устойчивое развитие и эффективно решают задачи ОАУ. Вместе с тем, стремительное развитие общества, требует постоянно совершенствовать подходы к олимпийскому образованию в соответствии с требованиями времени.

#OlympicLab - является новой формой олимпийского образования, который решает ряд актуальных задач по ознакомлению участников с олимпийскими ценностями, формирование у молодежи системы знаний об олимпийском движении и др.

Цель - оценить эффективность новой формы олимпийского образования - #OlympicLab.

В процессе исследования проводился опрос экспертов в сфере олимпийского образования. Для получения результатов исследования были использованы методы: экспертный опрос, анализ научно-методической литературы, метод математической статистики.

Оценка инновационной формы олимпийского образования проекта #OlympicLab проведена с помощью экспертного опроса с привлечением 5 ведущих экспертов.

Инновационность проекта #OlympicLab по мнению экспертов соответствует $9,8 \pm 0,4$ балла, перспективность реализации проекта и его содержательность оценена в $9,4 \pm 0,4$ балла. Самым эффективным определен модуль «Общечеловеческие и олимпийские ценности» - $9,8 \pm 0,4$ балла, а модуль «Базовые бизнес навыки и карьера» экспертами оценен в $8,8 \pm 0,7$ балла. Максимальную оценку экспертов (10 баллов) получил показатель количества модулей и их направленности. Общий контент проекта оценен в $9,6 \pm 0,4$ балла.

Эксперты высказали свои замечания и рекомендовали ряд предложений по совершенствованию проекта #OlympicLab, которые следует учитывать в дальнейшей его реализации.

Експерти високо оцінили проект і результати його впровадження. Самим змістовим модулем експерти вважають «Общечеловеческие и олимпийские ценности», а найнижчу оцінку отримав модуль «Базовые бизнес навыки и карьера». Далішня реалізація проекту повинна ґрунтуватися на результатах експертного опитування, враховуючи переваги і недоліки окремих модулів, пропозиції експертів по вдосконаленню структури і змісту проекту #OlympicLab.

Ключевые слова: експертне опитування, олімпійське виховання, #OlympicLab.

UDC 796.032:35.078

Expert Analysis of Innovative Forms of Olympic Education #Olympiclab

Briskin Yuriy, Perederii Vira

Abstract. Analysis of Olympic education in Ukraine shows that all of the Olympic education projects have sustainable development and effectively solve the tasks of Olympic education. However, the rapid development of society requires continuously improve approaches of the Olympic education in accordance with the requirements of time.

#OlympicLab is a new form of Olympic education that meets current demands. The project is implemented by the National Olympic Committee of Ukraine in 2016 and solves the tasks of disseminating information about the results of Olympians and high-level athletes, forming knowledge system of the Olympic movement among youth, get familiarized with the Olympic values, attracting project participants to sport, education of youth on the Olympic values, update forms of Olympic education.

The purpose of the study was to evaluate the effectiveness of the new form of Olympic education called #OlympicLab.

Material and methods. The study surveyed experts in the field of Olympic education. To analyze the study results we used the following methods: expert survey, literature analysis, analysis of documentary materials, methods of mathematical statistics.

Results and discussion. In order to evaluate the results of implementation of the innovative form of Olympic education project #OlympicLab expert survey was conducted, with involving top 5 Olympic education experts. Innovation of the project #OlympicLab experts corresponds to 9.8 ± 0.4 points; the prospects of the project and its richness average were estimated at 9.4 ± 0.4 points. The most effective module by the expert opinion was "Human and Olympic values" and was defined by 9.8 ± 0.4 points. The module "Basic business skills and careers" was estimated by experts at 8.8 ± 0.7 points.

We also noted the unanimous maximum assessment of experts (10 points) of the effectiveness of the project modules' number and their focus. The overall content of the project was 9.6 ± 0.4 points, indicating a general appreciation of experts.

Expert survey also included two open questions. Concerning the comments, two experts attributed the lack of content to modules in accordance with the age characteristics of project participants, the lack of a module that informs about the combination of sports with culture and the importance of continuous meaningful improvement of the project.

Regarding the project improvement the experts recommended the following proposals:

Create feedback from participants;

Develop substantive content of the modules according to age characteristics of participants and develop guidelines for those who have to implement the project;

To supplement the project with a module that would provide information on the unity of sport with culture;

To pay particular attention to working with those who implement modules;

Before the start of the event, outline the general concept of the event with the trainers / lecturers / athletes;

Add the module of artistic subject.

Conclusions. The experts appreciated the project and the results of its implementation. The analysis showed that experts considered "Human and Olympic values" to be the most comprehensive module, and the lowest score was given to the module "Basic business skills and careers". Further implementation of the project should be encouraged to the results of the expert survey, taking into account the advantages and disadvantages of each module, expert suggestions for improving the structure and content of the #OlympicLab project.

Keywords: expert analysis, Olympic education, #OlympicLab.

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

Стаття надійшла 08.03.2019 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs04.04.313

УДК 796.856:061.1](477)

Палатний А.

ОСНОВИ ДІЯЛЬНОСТІ НАЦІОНАЛЬНИХ ОРГАНІЗАЦІЙНИХ СТРУКТУР ІЗ РОЗВИТКУ ТХЕКВАНДО В УКРАЇНІ

Комітет Верховної Ради України з питань сім'ї, молодіжної політики, спорту та туризму,
Київ, Україна

palatnyy.a@gmail.com

Сучасний спорт не має еквівалентів у суспільно-політичному та економічно-організаційному сегментах життя світового співтовариства. За останні десятиліття популярність різних аспектів спортивної діяльності на міжнародному, регіональному та національному рівнях у більшості країн світу стрімко зросла. Водночас поза увагою дослідників залишилися питання діяльності національних організаційних структур щодо розвитку окремих видів олімпійських спортивних єдиноборств, зокрема тхеквандо. Це формує актуальність нашого дослідження. *Мета* – охарактеризувати зміст діяльності національних організаційних структур із розвитку тхеквандо в Україні. *Методи*: теоретичний аналіз та узагальнення даних наукової та методичної літератури, аналіз документальних матеріалів, контент аналіз. Організація дослідження передбачала вивчення інформаційного наповнення офіційного сайту Федерації тхеквандо України та змісту регламентувальних документів діяльності федерації та її структурних утворень.

Керівними органами Федерації тхеквандо України є Президія очолювана Президентом. До її складу входять Президент, чотири віце-президента за напрямками діяльності: два з яких обираються Конференцією та два – призначаються Президентом, Генеральний секретар та члени Президії. Основними завданнями діяльності Федерації тхеквандо України є сприяння розробці та втіленню в життя програм розвитку тхеквандо в Україні; надання організаційної, методичної та іншої допомоги членам Федерації у роботі по залученню населення до занять тхеквандо; сприяння становленню і розвитку співробітництва, плідної взаємодії, взаєморозумінню між членами Федерації; сприяння поширенню інформації в Україні про тхеквандо та про діяльність Федерації. Базовими структурними одиницями, які реалізують окремі напрями діяльності федерації є такі: технічний комітет, тренерський комітет, комітет з паратхеквандо, дисциплінарний комітет, антидопінговий та медичний комітети, юридичний комітет, комітет атлетів, комітет з тхеквандо пумсе, комітет ветеранів спорту, медіа комітет.

Ключові слова: тхеквандо, статут, федерація, структура, зміст, документи.

Зв'язок з науковими програмами, планами, темами. Дослідження виконане згідно теми «Теоретико-методичні основи управління тренувальним процесом та змагальною діяльністю в олімпійському, професійному та адаптивному спорті» (номер державної реєстрації: 0116U003167) на 2016-2020 рр. плану науково-дослідної роботи Львівського державного університету фізичної культури.

Вступ. Сучасний спорт не має еквівалентів у суспільно-політичному та економічно-організаційному сегментах життя світового співтовариства [2, 3, 5, 7]. За останні десятиліття популярність різних аспектів спортивної діяльності на міжнародному, регіональному та національному рівнях у більшості країн світу стрімко зросла [4, 8, 9, 12].

Значущість спорту та проведення змагань найвищого міжнародного рівня, зокрема олімпійських ігор вказує на поліструктурність зазначеного явища, а отже потребує комплексності у розв'язанні важливих наукових проблем галузі фізичної культури та спорту [3, 10, 19, 20].

Однак аналізування змісту чинників внутрішнього та зовнішнього середовища вказує на суттєві зміни, що відбулися за останні кілька десятиліть в міжнародному та національному олімпійському русі [1, 3, 4, 5]. Серед зовнішніх можна виокремити глобалізаційні процеси, поглиблення явищ професіоналізації та комерціалізації багатьох олімпійських видів спорту, потреби пошуку нових ефективних засобів популяризації занять тим чи іншим видом спорту тощо [7, 8, 9]. Важливими також є внутрішні чинники пов'язані із переорієнтацією в 90-х роках соціального устрою нашої держави, перехід на ринкові відносини, зменшення можливостей підтримання державного забезпечення різних рівнів спорту (окрім, частково, спорту вищих досягнень) на попередньому рівні тощо [12]. Зазначене утворює нові виклики для розвитку як окремих видів спорту, так й їхніх груп.

Ряд досліджень спрямованих на розкриття історичних, організаційних, методичних, нормативних основ розвитку спортивних єдиноборств дають певне уявлення про зміни, що відбувалися і ті чи інші часові відтинки. Визначальними з огляду на наявність певних прогалин є науковий пошук проведений рядом авторів, спрямований на розкриття загальних тенденцій притаманних українському спорту за часів незалежності [2, 3, 4, 7, 20]. Знаходимо наукові дослідження та праці науково-публіцистичного характеру, спрямовані на виявлення особливостей розвитку окремих спортивних єдиноборств [1, 5, 6].

Водночас поза увагою дослідників залишилися питання діяльності національних організаційних структур щодо розвитку окремих видів олімпійських спортивних єдиноборств, зокрема тхеквондо. Це формує актуальність нашого дослідження.

Мета дослідження: охарактеризувати зміст діяльності національних організаційних структур із розвитку тхеквондо в Україні.

Методи та організація дослідження. Використано методи: теоретичний аналіз та узагальнення даних наукової та методичної літератури, аналіз документальних матеріалів, контент аналіз. Організація дослідження передбачала вивчення інформаційного наповнення офіційного сайту Федерації тхеквондо України (ФТУ) та змісту регламентувальних документів діяльності федерації та її структурних утворень.

Результати дослідження та їх обговорення. Згідно статуту Федерації тхеквондо (ВТФ) України (ФТУ) Метою її діяльності є сприяння розвитку тхеквондо (ВТФ) в Україні, підвищення ролі фізичної культури та спорту у всебічному і гармонійному розвитку особистості, зміцненню здоров'я громадян, формуванню здорового способу життя та захист спільних законних інтересів своїх членів [21].

Основними завданнями, які ставить перед собою ФТУ є сприяння розробці та втіленню в життя програм розвитку тхеквондо (ВТФ) в Україні; надання організаційної, методичної та іншої допомоги членам Федерації у роботі по залученню населення до занять тхеквондо (ВТФ); сприяння становленню і розвитку співробітництва, плідної взаємодії, взаєморозумінню між членами Федерації; сприяння поширенню інформації в Україні про тхеквондо (ВТФ) та про діяльність Федерації [21].

Структурно ФТУ складається з відокремлених підрозділів, які створюються за територіальною ознакою за місцем проживання, навчання чи роботи громадян з врахуванням адміністративно-територіальних одиниць території України.

Постійно діючим керівним органом ФТУ є Президія Федерації очолювана Президентом. До її

складу входять Президент, чотири віце-президента за напрямками діяльності: два з яких обираються Конференцією та два – призначаються Президентом, Генеральний секретар та члени Президії. З них п'ять з яких обираються Конференцією строком на чотири роки та чотири – призначаються Президентом. Строк повноважень вказаних керівних органів та їх посадових осіб становить чотири роки з дня їх обрання (призначення) [21].

Окрім цього в структурі ФТУ беруть участь робочі комітети. Вони не належать до керівних органів Федерації та створюються виключно у разі необхідності для забезпечення повсякденної діяльності Федерації, належної організації виконання рішень керівних органів Федерації.

Основними напрямками діяльності таких робочих комітетів є наступне [21]:

- технічний комітет своєю роботою передбачає контроль за організацією та менеджментом змагань з тхеквондо (ВТФ); проводить аналіз роботи суддів та технічної підготовки спортсменів. За складом передбачає два підкомітети: комітет зі змагань (аналізує якість проведення змагань та розробляє варіанти поліпшення якості проведення) та суддівський комітет (слідкує за виконанням та дотриманням суддями та спортсменами правил змагань з тхеквондо (ВТФ) та організовує тренувальні семінари для суддів);
- тренерський комітет – формує склад збірної команди України з тхеквондо (ВТФ) за всіма віковими категоріями та подає його на затвердження Президії ФТУ;
- комітет з паратхеквондо – займається внесенням поправок до основних документів, класифікацією спортсменів з паратхеквондо; надає інформацію стосовно навчальних матеріалів тренерам, суддям щодо особливостей паратхеквондо; займається розвитком паратхеквондо в Україні й забезпечує співпрацю з Національним комітетом спорту інвалідів України, організаторами міжнародних стартів з пара- та дефтхеквондо [16];
- дисциплінарний комітет – слідкує за дотриманням етичних принципів згідно Хартії ВТФ та Етичного кодексу; аналізує діяльність всіх ланок Федерації. У разі виявлення порушень проводить перевірку та доповідає результати керівним органам федерації [13];
- антидопінговий та медичний комітет – слідкують за дотриманням вимогам та виявлення проблем допінгу; сприяють захисту здоров'я спортсменів; вивчає медичні справи спортсменів та встановлює необхідні норми; слідкує за оновленням Антидопінгового кодексу та діями Всесвітнього антидопінгового агентства;
- юридичний комітет – організовує роботу зі нормативними актами ФТУ, поправками до них та іншими положеннями федерації; забезпечує юридичну підтримку тощо;

виконує необхідні дії щодо юридичного захисту ФТУ;

- комітет атлетів – захищай та представляє інтереси спортсменів на усіх організаційних рівнях діяльності ФТУ [15];
- комітет з тхеквондо (ВТФ) пумсе – слідує за змінами у правилах з тхеквондо пумсе, їх дотриманням зі сторони спортсменів та суддів, а також за проведення змагань з тхеквондо (ВТФ) пумсе на території України; контролює підготовку спортсменів; вивчає умови проведення міжнародних стартів згідно правил тхеквондо (ВТФ) пумсе; бере участь у підготовці тренувальних семінарів тощо;
- комітет ветеранів спорту – представляє інтереси ветеранів українського тхеквондо ВТФ; організовує семінари, змагання та інші заходи для зазначеної категорії спортсменів;
- медіа комітет – відповідає за формування та розвиток іміджу ФТУ у сфері медіа; забезпечує організаційні компоненти щодо трансляцій, прес-конференцій, реклами у сфері медіа; проводить інформаційну підтримку проведення спортивних змагань з тхеквондо (ВТФ) та підтримує зв'язок з громадськістю.

Для діяльності ФТУ має важливе значення матеріальне забезпечення діяльності. У зв'язку із цим було прийнято окреме положення [18]. Його змістом визначено, що кожний член ФТУ зобов'язаний матеріально підтримувати федерацію, шляхом сплати членських внесків.

Грошові надходження від внесків членів та кандидатів у члени Федерації використовуються Федерацією для реалізації її статутної мети та завдань, реалізації проектів та програм, розвитку матеріально-технічної бази та утримання виконавчих органів Федерації. Грошові надходження в якості сплати членських та благодійних внесків є власністю Федерації.

Таким чином платниками обов'язкових членських внесків є всі представники ФТУ. Платниками благодійних внесків на користь ФТУ можуть бути інші громадяни України, іноземці, особи без громадянства, підприємства, установи та організації України й інших держав [18]. Розмір щорічного членського внеску визначається рішенням Президії ФТУ. Згідно рішенням Президії ГО «Федерація тхеквондо (ВТФ) України» від 14 жовтня 2016 року, на 2017 рік затверджено щорічний членський внесок членів ГО «Федерація тхеквондо (ВТФ) України» у розмірі 200 грн. для спортсменів, суддів, офіційних представників та 500 грн. для тренерів.

Окрім того кожен член Федерації, який виявив бажання прийняти участь у конкретній цільовій грі ФТУ, сплачує конкретний цільовий членський внесок, безпосередньо на розрахунковий рахунок ФТУ. Інформація про конкретні цільові програми Федерації та розмір цільових внесків оприлюднюється на офіційному сайті ФТУ [18].

У випадку несплати або неповної сплати обов'язкових членських внесків у встановлені терміни, член Федерації зобов'язаний письмово повідомити про причини несплати або неповної сплати членського внеску та зазначити конкретні терміни погашення ним своєї заборгованості. Звільнення від сплати щорічних членських внесків мають Почесні члени ФТУ [18].

Одним з основних напрямів діяльності національних організаційних структур з розвитку виду спорту є організація та проведення змагань [21]. У зв'язку з цим розглянемо основні вимоги порядку організації та проведення змагань з тхеквондо (ВТФ) в Україні [17].

Дане Положення визначає мету, завдання та види змагань з тхеквондо ВТФ, порядок організації та проведення таких змагань в Україні.

Визначається, що загальне керівництво організацією та проведенням усіх всеукраїнських або міжнародних змагань з тхеквондо (ВТФ) на території України здійснюється Центральним органом виконавчої влади у сфері фізичної культури і спорту та Федерацією тхеквондо (ВТФ) України.

Основними завданнями, які ставить перед собою ФТУ при проведенні змагань є такі [17]: підвищення спортивної майстерності учасників змагань; підведення підсумків навчально-тренувальної роботи окремих спортсменів, команд і тренерів за певний період; визначення фізичної, технічної, морально-вольової і тактичної підготовленості, виявлення позитивних сторін і недоліків в підготовці окремих спортсменів та команд загалом; поліпшення навчально-тренувальних методик; збагачення досвіду та знань учасників змагань щодо спарингової техніки, методики тренування та інших важливих питань організації навчально-тренувального процесу; виявлення найсильніших спортсменів для формування списку кандидатів у збірні команди України з тхеквондо ВТФ; відбір спортсменів для участі у міжнародних змаганнях.

В основі організаційних моментів покладено розробку та реалізацію календарного плану спортивно-масових заходів як планового документу, регламентуючого перелік спортивно-масових заходів, проведення яких заплановано на відповідний календарний рік із наявністю відомостей стосовно виду, учасників, строків та місця проведення таких заходів [17].

Для зручності реалізації зазначеного напрямку діяльності ФТУ усі змагання розподілено за рангами [17]:

I ранг – Ігри Олімпіад, зимові Олімпійські ігри, Паралімпійські ігри, Дефлімпійські ігри, Всесвітні ігри;

II ранг – Чемпіонати світу та Європи серед спортсменів усіх вікових груп, розіграші Кубків світу та Європи, гран-прі, Всесвітні ігри з єдиноборств,

Юнацькі олімпійські ігри, Всесвітні універсиади, Європейські ігри, інші міжнародні змагання, що включені до календарних планів міжнародних федерацій;

III ранг – Чемпіонати України, розіграші Кубків України, інші офіційні всеукраїнські змагання, що включені до Єдиного календарного плану фізкультурно-оздоровчих та спортивних заходів України та Федерації, крім молодших вікових груп;

IV ранг – Чемпіонати України, інші офіційні всеукраїнські змагання серед спортсменів молодших вікових груп, що включені до Єдиного календарного плану фізкультурно-оздоровчих та спортивних заходів України та Федерації;

V ранг – чемпіонати Автономної Республіки Крим, областей, міст Києва, Севастополя, чемпіонати фізкультурно-спортивних товариств, крім молодших вікових груп, зональні змагання, що включені до відповідних календарних планів спортивних змагань;

VI ранг – чемпіонати областей, територіальні змагання осередків фізкультурно-спортивних товариств серед спортсменів молодших вікових груп, чемпіонати міст, районів, спортивних клубів, дитячо-юнацьких спортивних шкіл, спеціалізованих навчальних закладів спортивного профілю та інші, що включені до відповідних календарних планів спортивних змагань.

Згідно ще одного регламентувального для діяльності ФТУ документу, представництво на провідних змаганнях міжнародного рівня можуть здійснювати спортсменів збірної команди України, які виконали ряд вимог [14]:

- Чемпіони та призери Олімпійських ігор, (особистих та командних) Чемпіонатів світу, Європи, Кубків світу, Європи, Всесвітньої Універсиади, чемпіонатів світу та Європи серед військовослужбовців, поліцейських, студентів;
- учасники Олімпійських ігор, (особистих та командних) чемпіонатів світу, Європи, Всесвітньої Універсиади, Чемпіонатів світу та Європи серед військовослужбовців, поліцейських і студентів;
- чемпіони та призери (особистих та командних) Чемпіонатів України, Кубку України за умов успішного виступу на міжнародних змаганнях протягом року;
- чемпіони та призери першостей світу, Європи серед юніорів, кадетів;
- учасники першостей світу, Європи серед юніорів, кадетів;
- учасники змагань, навчально-тренувальних зборів та інших заходів у складі збірної команди України;
- спроможні за станом здоров'я до великих фізичних та психологічних навантажень, на підставі рішення медичної комісії.

Окремо визначено, що до складу збірної команди України при формуванні складу збірної ко-

манди для участі у міжнародних змаганнях поточного року можуть бути включені спортсмени, які: успішно пройшли підготовку (навчально-тренувальний збір, контрольні змагання, тощо) до вказаного змагання; на підставі рішення медичної комісії за станом здоров'я мають дозвіл на участь у змаганнях; мають відповідний рівень технічної підготовки (Дан); мають високі морально-вольові якості та гідні представляти Україну на міжнародних змаганнях [14].

Щодо безпосереднього залучення дітей та молоді до занять тхеквандо потрібно враховувати наступне [22]. У спортивних школах функціонують такі навчальні групи:

- початкової підготовки – зараховуються всі діти, які бажають займатися тхеквандо (ВТФ); для зарахування до них потрібно виконати контрольні нормативи із ЗФП та програму 10-го Купа;
- групи попередньої базової підготовки – зараховують спортсменів, що виконали програму II юнацького розряду та 7-го Купу;
- групи спеціалізованої базової підготовки – до їх складу зараховуються спортсмени, які виконали I розряд і програму 3-го Купа;
- групи підготовки до вищих досягнень – до їх складу зараховуються спортсмени збірних команд міст, областей, які виконали програму МС і програму 1-го Пума та 1-го Дана.

Висновки. Керівними органами Федерації тхеквандо України є Президія очолювана Президентом. До її складу входять Президент, чотири віцепрезидента за напрямками діяльності: два з яких обираються Конференцією та два – призначаються Президентом, Генеральний секретар та члени Президії.

Основними завданнями діяльності Федерації тхеквандо України є сприяння розробці та втіленню в життя програм розвитку тхеквандо (ВТФ) в Україні; надання організаційної, методичної та іншої допомоги членам Федерації у роботі по залученню населення до занять тхеквандо (ВТФ); сприяння становленню і розвитку співробітництва, плідної взаємодії, взаєморозумінню між членами Федерації; сприяння поширенню інформації в Україні про тхеквандо (ВТФ) та про діяльність Федерації.

Базовими структурними одиницями, які реалізують окремі напрями діяльності федерації є такі: технічний комітет, тренерський комітет, комітет з паратхеквандо, дисциплінарний комітет, антидопінговий та медичний комітети, юридичний комітет, комітет атлетів, комітет з тхеквандо (ВТФ) пумсе, комітет ветеранів спорту, медіа комітет.

Перспективи подальших досліджень передбачають зіставлення основ діяльності національних організацій, відповідальних за розвиток спортивних єдиноборств.

References

1. Apojko RN, Tarakanov BY. Evoljucija y tendencyy razvytyja sportyvnoj borby v sovremennom olympijskom dvyženny [Evolution and development trends of wrestling in the modern Olympic movement]. *Uchenye zapysky unyversyteta ymeny PF Leshafta*. 2013; 8(102): 7-12. [Russian]
2. Bubka SN, Bulatova MM. *Olimpijs'ke suzirja Ukrajiny: Atlety* [Olympic constellation of Ukraine: Athletes]. K: Olimp I-ra; 2010. 165 s. [Ukrainian]
3. Bubka SN. Razvytye prohrann Yhr Olympiad y zymnyx Olympijskix yhr pry razlychnyx prezidentax MOK [The development of the programs of the Games of the Olympics and the Winter Olympics under the various presidents of the IOC]. *Fiz vychovannja, sport i kul'tura zdorovja u suchas susp-vi*. 2012; 3: 7-12. [Russian]
4. Bulatova MM, Bubka SN, Platonov VN. *Olympijskye yhry (1896–1972)* [Olympic Games (1896–1972)]. Kyiv: Olymp lyt; 2012. Vol 1: 496 s. [Russian]
5. Horbenko OV. Olimpijski cinnosti ta cinnisni orijentaciji u systemi vychovannja studentskoji molodi, scho zajmajetsja skidnymy jedynoborstvamy [Olympic values and value orientations in the system of education of student youth engaged in oriental martial arts]. *Problemy y perspektyvy razvytyja sportyvnyx yhr y edynoborstv v vyschyx uchebnyx zavedenyjax. Sb statej XI meždunar nauch konf. Belhorod–Xarkov–Krasnojarsk: XHAFK*. 2014; 1(Edynoborstva): 60-3. [Ukrainian]
6. Davydov PO, Bachyns'ka NV. Txeqvondo VTF: istorija i tendenciji rozvytku v Ukraini [digital resource]. [Ukrainian]. Available from: http://www.rusnauka.com/28_NPM_2013/Istoria/1_145900.doc.htm
7. Esentaev T. Olympijskij sport v sovremennom myre [Olympic sport in the modern world]. *Teorija ta metodyka fizychnoho vychovannja i sportu*. 2015; 3: 98–103. [Russian]
8. Ysynbaeva EH. *Konceptual'naja model' evoljucyji sovremennyx Olympijskix Yhr* [The conceptual model of the evolution of the modern Olympic Games]: Abstr. PhD. (Ped.). Volhohr hos akad fyz kul'tur Vshch; 2010. 22 s. [Russian]
9. Kudlata KV. Deržavne upravlinnja fizychnoju kul'turoju ta sportom na rehional'nomu rivni: ponjattja ta sutnist' [State management of physical culture and sports at the regional level: concept and essence]. *Investyciji: praktyka ta dosvid*. 2013; 23: 156-60. [Ukrainian]
10. Palatnyj A. Zmist normatyvno-pravovyx dokumentiv sfery fizychnoji kul'tury ta sportu v konteksti rozvytku olimpijs'kix sportyvnyx jedynoborstv [Content of normative legal documents of the sphere of physical culture and sports in the context of the development of Olympic sports martial arts]. *Sportyvna nauka Ukrajiny*. 2017; 6(82): 39-48. [Ukrainian]
11. Palatnyj AL. Bazove normatyvno-pravove zabezpechennja rozvytku sportu (na prykladi olimpijs'kix sportyvnyx jedynoborstv) [The basic legal framework for the development of sport (for example, the Olympic sports martial arts)]. *Visnyk Zaporiz'koho nacional'noho universytetu*. 2017; 2: 94–103. [Ukrainian]
12. Palatnyj AL. Stanovlennja ta rozvytok olimpijs'kix sportyvnyx jedynoborstv v Ukraini: perspektyvy doslidžen [Formation and development of the Olympic martial arts in Ukraine: prospects of research]. *Molodj ta olimpijskij rux: Zb tez dop XI Mižnarod konf molodyx vchenyx* [digital resource]. Kyiv; 2018: 34-5. [Ukrainian]
13. *Položennja pro dyscyplinarnyj komitet hromads'koji orhanizaciji «Federacija txeqvondo (VTF) Ukrajiny»* [The Regulations on the Disciplinary Committee of the Public Organization "Taekwondo Federation (PTF) of Ukraine"]. Kharkiv, 2016. 12 s. [Ukrainian]
14. *Položennja Pro zbirnu komandu Ukrajiny z txeqvondo (VTF)* [Regulations on the Taekwondo national team (PTF)]. Kharkiv; 2004. 2 s. [Ukrainian]
15. *Položennja pro komitet atletiv hromads'koji orhanizaciji «Federacija txeqvondo (VTF) Ukrajiny»* [Regulations on the Athletes' Committee of the Taekwondo Federation (PTF) of Ukraine]. Kharkiv; 2016. 6 s. [Ukrainian]
16. *Položennja pro komitet z parataxeqvondo hromads'koji orhanizaciji «Federacija txeqvondo (VTF) Ukrajiny»* [Regulations on the parataekwondo committee of the public organization "Federation Taekwondo (PTF) of Ukraine"]. Kharkiv; 2016. 6 s. [Ukrainian]
17. *Položennja pro porjadok orhanizaciji ta provedennja zmahany z txeqvondo (VTF) v Ukraini* [Regulations on the organization and conduct of competitions on Taekwondo (PTF) in Ukraine]. Kharkiv; 2016. 12 s. [Ukrainian]
18. *Položennja pro splatu chlenamy HO «Federacija txeqvondo (VTF) Ukrajiny» chlen'skix vneskiv* [Regulations on payment of membership fees by members of the NGO "Federation of Taekwondo (VTF) of Ukraine"]. Kharkiv; 2016. 8 s. [Ukrainian]
19. Prystupa J, Briskin Ju, Palatnyj A, Pityn M. Rozvytok ta stanovlennja sportyvnyx jedynoborstv u prohramax Ihor Olimpiad suchasnosti [Development and formation of martial arts in the programs of the Games of the Contemporary Olympiad]. *Fizychna aktyvnist', zdorovja i sport*. 2017; 1(27): 3-19. [Ukrainian]
20. Sasyn MP, Hoxlova AY. O modeljax vzajmodejstvija vlasty y byznesa pry rešenyy voprosov razvytyja olympijskoho sporta v Ukrainy [On the models of interaction between government and business in dealing with the development of Olympic sports in Ukraine]. *Problemy y perspektyvy razvytyja sportyvnyx yhr y edynoborstv v vysšyx uchebnyx zavedenyjax. Sb statej XI meždunar nauch konf. Belhorod–Kharkov–Krasnojarsk: XHAFK*. 2014; 1(Edynoborstva): 189-93. [Russian]
21. *Statut hromads'koji orhanizaciji «Federacija txeqvondo (VTF) Ukrajiny» (Nova redakcija)* [Statute of the Taekwondo Federation (PTF) of Ukraine NGO (New edition)]. Kharkiv; 2015. 14 s. [Ukrainian]

22. *Txekvondo (VTF): Navchal'na prohrama dlja dytjacho-junac'kyx sportyvnyx shkil, specializovanyx dytjacho-junac'kyx shkil olimpijs'koho rezervu, shkil vyščoji sportyvnoji majsternosti ta specializovanyx navchal'nyx zakladiv sportyvnoho profilju* [Taekwondo (PTF): A training program for children's and youth sports schools, specialized children's and youth schools of the Olympic reserve, schools of higher sporting skills and specialized educational institutions of sporting profile]. Kyiv; 2009. 87 s. [Ukrainian]

УДК 796.856:061.1](477)

ОСНОВЫ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ НАЦИОНАЛЬНЫХ ОРГАНИЗАЦИОННЫХ СТРУКТУР ПО РАЗВИТИЮ ТХЭКВАНДО В УКРАИНЕ

Палатный А.

Резюме. Современный спорт не имеет эквивалентов в общественно-политическом и экономико-организационном сегментах жизни мирового сообщества. За последние десятилетия популярность различных аспектов спортивной деятельности на международном, региональном и национальном уровнях в большинстве стран мира стремительно возросла. В то же время вне поля зрения исследователей остались вопросы деятельности национальных организационных структур по развитию отдельных видов олимпийских спортивных единоборств, в частности тхэквандо, что и формирует актуальность нашего исследования. *Цель* – охарактеризовать содержание деятельности национальных организационных структур по развитию тхэквандо в Украине. *Методы:* теоретический анализ и обобщение данных научной и методической литературы, анализ документальных материалов, контент анализ. Организация исследования предусматривала изучение информационного наполнения официального сайта Федерации тхэквандо Украины и содержания регламентов документов деятельности федерации и ее структурных образований.

Руководящими органами Федерации тхэквандо Украины является Президиум, возглавляемый Президентом. В ее состав входят Президент, четыре вице-президента по направлениям деятельности: два из которых избираются Конференцией и два – назначаются Президентом, Генеральный секретарь и члены Президиума. Основными задачами деятельности Федерации тхэквандо Украины являются содействие разработке и воплощению в жизнь программ развития тхэквандо в Украине; оказание организационной, методической и иной помощи членам Федерации в работе по привлечению населения к занятиям тхэквандо; содействие становлению и развитию сотрудничества, плодотворного взаимодействия, взаимопонимания между членами Федерации; содействие распространению информации в Украине о тхэквандо и о деятельности Федерации. Базовыми структурными единицами, реализующими отдельные направления деятельности федерации являются: технический комитет, тренерский комитет, комитет по паратхэквандо, дисциплинарный комитет, антидопинговый и медицинский комитеты, юридический комитет, комитет атлетов, комитет по тхэквандо пумсэ, комитет ветеранов спорта, медиа комитет.

Ключевые слова: тхэквандо, устав, федерация, структура, содержание, документы.

UDC 796.856:061.1](477)

Activity of National Organizations developing Taekwondo in Ukraine

Palatnyy A.

Abstract. Modern sport has no equivalents in the social and political, economical and organizational segments of the world community life. Over the past decade, the popularity of various aspects of sports activities at the international, regional and national levels has grown rapidly in most countries of the world. At the same time, out of researchers focus on activity of the national organizations regarding the development some kinds of Olympic combat sports, in particular Taekwondo. This forms the relevance of our research.

The purpose of the study was to describe the content of activity of national organizations for the development of Taekwondo in Ukraine.

Material and methods. We used theoretical analysis and generalization of scientific data and methodical literature, analysis of documentary materials, content analysis. The organization of research included the study of the information content of the official website of the Ukrainian Taekwondo Federation and the content of governing documents of the Federation and its structural units.

Results and discussion. Athletes who successfully passed training in the given competition will be included into the Ukrainian national team for participation in the international competitions of the current year; on the basis of the decision of the medical commission on the state of health they have a permission to participate in the competitions; have the appropriate level of technical training (Dan); have high moral and volitional qualities and are worthy to represent Ukraine at international competitions. The governing bodies of the Ukrainian Taekwondo

Federation are the Presidium headed by the President. It consists of the President, four Vice-Presidents according to the directions of activity: two of whom are elected by the Conference and other two vice-presidents are appointed by the President, the General Secretary and members of the Presidium.

Conclusions. The main tasks of the Taekwondo Federation are to facilitate the development and implementation of Taekwondo development programs in Ukraine; providing organizational, methodical and other assistance to the members of Federation in attracting the population to Taekwondo; assistance in the establishment and development of cooperation, fruitful interaction, mutual understanding between members of the Federation; promotion of information dissemination in Ukraine about Taekwondo and about activity of Federation. The basic units implementing the Federation activities are the following: Technical Committee, Coaching Committee, Parataekwondo Committee, Disciplinary Committee, Anti-Doping and Medical Committee, Legal Committee, Athletic Committee, Taekwondo Committee Poomsae, Veterans Sport Committee, media committee.

Keywords: taekwondo, statute, federation, structure, content, documents.

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

Стаття надійшла 02.04.2019 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування